

THESIS

MUNICH

1966

KLINISCHE ERPROBUNG EINER NEUEN ZENTRALANALEPTISCHEN
SUBSTANZ, DES HOMOVERATRUMSÄURE-DIMETHYLAMIDS

Annemarie | Schweyer

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

AUS DER II. MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. Dr. G. Bodechtel

UND AUS DEM STÄDTISCHEN KRANKENHAUS SAARLOUIS
Direktor: Prof. Dr. H. Ley
(1960 - 1963)

KLINISCHE ERPROBUNG EINER NEUEN ZENTRALANALEPTISCHEN
SUBSTANZ, DES HOMOVERATRUMSÄURE-DIMETHYLAMIDS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Annemarie Schweyer
aus München

München 1966

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Prof. Dr. H. LEY
Korreferent:	Prof. Dr. Dr. G. BODECHTEL
Dekan:	Prof. Dr. M. KIESE

Tag der mündlichen Prüfung: 8. 11. 1966

MEINEN HOCHSCHULLEHRERN GEWIDMET

DISPOSITION

A.	Allgemeiner Überblick über die Eigenschaften "medullärer Analeptica" und ihre Anwendung.	7
B.	Chemische und physikalisch-chemische Eigenschaften der Testsubstanz Hpt 430.	13
C.	Ergebnisse der Tierversuche.	14
D.	Klinische Erprobung der Testsubstanz Hpt 430.	17
	Methodik:	17
	ATMUNG	17
	KREISLAUF	21
	BLUTZUCKER, LEUKOCYTEN, EOSINOPHILE ZELLEN	21
	WEITERE NEBENWIRKUNGEN - TOXIZITÄT	22
	Ergebnisse:	23
	ATEMANALEPTISCHE WIRKUNG	23
	KREISLAUFANALEPTISCHE WIRKUNG	26
	BLUTZUCKER, LEUKOCYTEN, EOSINOPHILE ZELLEN	29
	NEBENWIRKUNGEN	29
E.	Diskussion.	34
	Besprechung der Ergebnisse:	34
	ATEMANALEPTISCHE WIRKUNG	34
	KREISLAUFANALEPTISCHE WIRKUNG	36
	STRESSWIRKUNG UND WEITERE NEBENWIRKUNGEN	37
	Therapeutische Breite und Anwendung:	39
F.	Zusammenfassung.	41
G.	Literaturverzeichnis.	44



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A. Allgemeiner Überblick über die Eigenschaften "medullärer Analeptica" und ihre Anwendung

Unter zentralen Analeptica im weitesten Sinne versteht man Stoffe, die in therapeutischer Dosierung einen stimulierenden Effekt auf das Zentralnervensystem ausüben, bei Überschreiten dieser Dosis aber zu Konvulsionen oder einer zentralen Lähmung führen (1, 16, 31). Über die physikalisch-chemische Wirkungsweise dieser Substanzen ist nichts Näheres bekannt. Fest steht lediglich, daß die Krampfgifte die Permeabilität bestimmter Zellen des ZNS erhöhen, während Narcotica sie erniedrigen (21). Während Verbindungen wie Pervitin, Benzedrin, Coffein und Campher in erster Linie auf die Großhirnrinde einwirken, stellt z.B. Strychnin ein spinale Analepticum dar.

Den supra- bzw. inframedullär stimulierenden Medikamenten stehen die Analeptica im engeren Sinne gegenüber; es handelt sich dabei um chemische Verbindungen, die vorzugsweise die medullären Zentren, und hiervon ganz besonders das Atemzentrum im Sinne einer Excitation beeinflussen. Hierher gehört eine Reihe schon älterer Medikamente wie Lobelin, Cardiazol, Coramin, Neospiran und Pikrotoxin, deren Bedeutung z. Z. teilweise gegenüber neueren analeptischen Substanzen erheblich zurückgegangen ist. Zu diesen sind besonders das β, β -Methyl-äthylglutarsäureimid ("Eukraton"), das Vanillinsäure-diäthylamid ("Vandid"), das Methylphenidate ("Ritalin"), die Verbindung des N-Crotonyl- α -äthylamino-buttersäure-dimethylamids mit dem N-Crotonyl- α -propylamino-buttersäure-dimethylamid ("Micoren") und schließlich das bei uns wenig bekannte Phenothiazol ("Daptazol") zu rechnen. Die genannten Pharmaka wirken teils direkt auf die medullären Zentren ein, teilweise soll deren Erregung jedoch reflektorisch über einen Reiz der Chemorezeptoren des Glomus caroticum zustandekommen. Es werden dabei wahrscheinlich Fermente blockiert, die für die oxydativen Vorgänge in diesen Zellen verantwortlich sind (1). Dies wird besonders für Lobelin, Coramin und in letzter Zeit auch für Mikoren diskutiert (17).

Ihrer Struktur nach haben wir bei den Analeptica eine Vielzahl von chemisch verschiedenen Substanzen vor uns (1). Lediglich Coramin, Vandid, Neospiran und Mikoren weisen durch das Vorhandensein einer Diäthylamid- bzw. einer Dimethylamidgruppe eine gewisse Ähnlichkeit auf. Innerhalb der Reihe der Tetrazole ist Cardiazol das einzige Analepticum. Überraschenderweise besteht dagegen oftmals eine auffallende Ähnlichkeit zwischen einem Krampfgift und einem Hypnoticum bzw. Narcoticum. Es seien hier innerhalb der Glutarsäureimide das Analepticum Eukraton und das Schlafmittel Doriden erwähnt; innerhalb der Opiate sei auf die nahe Verwandtschaft zwischen Codein und dem Krampfmittel Thebain hingewiesen. Ein kompetitiver Antagonismus wie

zwischen Morphin und seinen Derivaten einerseits und N-allyl-morphin ("Nallorphen") andererseits besteht hier indes nicht: Kompetitive, d.h. durch Verdrängung wirkende Antagonisten von Narkotica sind nicht zu den Analeptica zu zählen, da sie selbst ganz leichte Narcotica darstellen.

Die Anwendung medullär stimulierender Mittel wird z.T. sehr großzügig empfohlen (12). Nicht nur Intoxikationen mit Schlafmitteln, sondern auch Alkohol- und Leuchtgasvergiftungen sollen z.B. die Verabreichung von Mikoren rechtfertigen. Es folgen als weitere Indikationsgebiete die postoperative Hypoventilation, nicht zuletzt zur Prophylaxe pulmonaler Komplikationen, die postoperative Narkoseabkürzung, das Analepticum als Adjuvans bei hoher Morphindosierung und schließlich seine Verabreichung in Zusammenhang mit der Elektroschocktherapie zur Verkürzung der apnoischen Pause. In der Pädiatrie werden vorwiegend, aber bei weitem nicht ausschließlich die Früh- und Neugeborenenasphyxien sowie die kindlichen Bronchopneumonien genannt, in der Geriatrie das Altersemphysem und die Hypoventilation durch Immobilisation infolge von Frakturen u.ä.. Neben mechanischer Atembehinderung folgt dann das große Gebiet der alveolären Hypoventilation mit partieller oder globaler Ateminsuffizienz, hervorgerufen durch Thoraxdeformierungen, Lungentuberkulose, asthmoide Bronchitis, Silikobronchitis, chronisches obstruktives Emphysem und chronische Lungenstauung. In diesem Zusammenhang wird auf die vorteilhafte Wirkung der Kombination von Analepticum und Sauerstoffbeatmung beim Cor pulmonale hingewiesen. Letztlich werden zentral erregende Pharmaca noch bei hypotonen Regulationsstörungen, auch bei Schock und Kollaps, empfohlen.

Das Prädispositionsgebiet für die Anwendung von medullären Analeptica sind Schlafmittelvergiftungen - manche Autoren lehnen eine Verabreichung dieser Stoffe über die Domäne des physiologischen oder funktionellen Antagonismus hinaus ab (1). Die Wirkung beruht dabei einerseits auf einer Ventilationssteigerung, ausgedrückt in einer Zunahme des Atemminutenvolumens, andererseits auf einem Weckeffekt, der sich am besten in EEG-Veränderungen und einer Zunahme der Reflexaktivität zu erkennen gibt. Daß darüberhinaus noch eine Reihe weiterer therapeutischer Maßnahmen dringend notwendig ist, wird in der Literatur allgemein angeführt (1, 23). Auch scheinen zentral stimulierende Pharmaca bei Narkosezwischenfällen oder postoperativer Hypoventilation indiziert zu sein, besonders wenn diese durch Barbiturate hervorgerufen wurden (28). Bei der Überdosierung pulmonaler Narcotica soll sich eine künstliche Beatmung besser bewähren (1). Kontraindiziert erscheinen zentral erregende Mittel zur routinemäßigen Narkoseverkürzung besonders in der ambulanten Praxis (1, 22, 35). Die Behandlung hypotoner Regulationsstörungen mit Analeptica verspricht nur dann Erfolg, wenn sie durch ein zentral schädigendes chemisches Agens hervorgerufen wurden. Die Kombination zwischen Analeptica und

peripheren Kreislaufmitteln hat sich dabei bewährt. Die hypotonen Regulationsstörungen anderer Genese sind kausal zu behandeln (10).

Die Handhabung der Atemstimulation bei obstruktiven Ventilationsstörungen erfordert eine kritische Betrachtung. Beim akuten Asthma-bronchiale-Anfall mit einem lediglich funktionellen und deshalb reversiblen Emphysem steht neben einer antiallergischen und abschwellenden Therapie die medikamentöse Bronchospasmolyse im Vordergrund (18, 25). Mit der Bronchodilatation nimmt der Strömungswiderstand ab, damit aber auch die Residualluft und die alveoläre Kohlensäurespannung, die ja, solange noch keine anatomischen Veränderungen im Bereich des Lungengewebes bestehen, der arteriellen CO_2 -Spannung gleichzusetzen ist (20). Durch das Absinken der Kohlensäure im arteriellen Blut infolge Normalisierung der alveolären Ventilation kehrt auch die Erregung des Atemzentrums zur Norm zurück; die während des Anfalls forcierte Ventilation macht einem physiologischen Atemvolumen Platz. Damit sinken aber auch die Atemarbeit und als notwendige Folge hiervon der Stoffwechsel und der Anfall von Kohlensäure und anderer saurer Metaboliten in der Atmungsmuskulatur ab, was zu einem weiteren CO_2 -Abfall im Blut führt. Die Gefahr der akuten pulmonalen Hypertension und des Rechtsherzversagens verringert sich entsprechend. Beim akuten Asthma-bronchiale-Anfall sind somit Atemanaleptica primär nicht als indiziert zu betrachten.

Schwieriger liegen die Verhältnisse bei obstruktiven Ventilationsstörungen auf einer irreversiblen Grundlage, wie wir sie beim substantiellen Emphysem infolge einer chronischen asthmoiden Bronchitis und auch bei der Stauungsbronchitis finden. Durch die zumeist bestehende Globalinsuffizienz mit Hypoxie und Hyperkapnie würde man eigentlich einen wesentlich stärkeren Erregungszustand des Atemzentrums erwarten, mit einer Steigerung des Atemminutenvolumens bis auf 20 - 30 l gegenüber einem Normwert von 6 - 8 l. Tatsächlich beträgt das Atemminutenvolumen in diesen Fällen jedoch vielfach nur etwa 8 - 10 l, d.h. die Erregbarkeit des Atemzentrums gegenüber dem CO_2 -Reiz ist herabgesetzt, was auch aus dem weniger steilen Verlauf der Erregungskurven ($\text{AMV} \propto f(\text{pCO}_2_{\text{alv}})$) hervorgeht (19). Die Abnahme der Erregbarkeit des Atemzentrums bedeutet pathophysiologischer Weise eine Einstellung der Atemungsarbeit auf ein eben tragbares Minimum. Dabei sind bei Kranken mit erhöhtem intrabronchialen Reibungswiderstand und mit ungleichmäßiger Verteilung der Atemluft in der Lunge dann optimale Verhältnisse gegeben, wenn die Strömungsgeschwindigkeit durch Verminderung der Atemfrequenz reduziert wird (3). Durch diesen Regulationsmechanismus sinkt auch das subjektive Gefühl der Dyspnoe dieser Patienten (30). Obwohl bisweilen auch hier die Anwendung von Analeptica zum Zweck einer besseren alveolären Sauerstoffdiffusion empfohlen wird (9), würde eine unvorsichtige Atemstimulierung in solchen Fällen einerseits durch den gesteigerten O_2 -Verbrauch der Atemmuskulatur zu einer Verstärkung der Hypoxie der übrigen Körperzellen füh-

ren (3); außerdem könnte durch das Mehr an Atmungsarbeit auch die Hyperkapnie in einem gefährlichem Maße zunehmen (36). Auf der anderen Seite kann eine forcierte Atmung z.B. beim fortgeschrittenen Emphysem mit Umbau der Lungenstruktur eine mechanische Stenosierung der Bronchien, evtl. bis zum Bronchialkollaps, verursachen (15). Nicht zuletzt nehmen dabei aber auch die intrabronchialen Strömungswiderstände stark zu, und zwar bei laminarer Strömung im Quadrat der Strömungsgeschwindigkeit, bei turbulenter noch wesentlich stärker (8, 17). Erscheint in solchen Fällen durch Verschlechterung der Atmung dennoch ein medulläres Analepticum indiziert, so ist seine Anwendung nur in Kombination mit einem Bronchospasmolyticum sinnvoll (8, 17), es sei denn, das gewählte Analepticum hätte selbst eine broncholytische Wirkung. Dies ist bei den bisher bekannten Mitteln nicht der Fall. Daneben sah man beim schweren Cor pulmonale zwar schon Therapieerfolge mit einer Kombination von Sauerstoffbeatmung und Atemstimulans (8, 36), wobei dieses die Aufgabe hat, einer weiteren, durch den Sauerstoff hergerufenen Depression des Atemzentrums entgegenzuwirken. Es dürfte jedoch der Therapieerfolg gerade beim Cor pulmonale dann sicherer sein, wenn die Sauerstoffzufuhr mit künstlicher Atmung verbunden wird (3).

Die untere Grenze der therapeutischen Dosis steht bei den meisten Analeptica einigermaßen genau fest. Es kann aber im Einzelfall eine Steigerung dieser Dosis auf ein Vielfaches notwendig sein, bis der gewünschte Effekt, z.B. die Weckwirkung bei einer schweren Schlafmittelvergiftung, eintritt (1, 6, 23). Häufig wird die Anschauung vertreten, daß die Empfindlichkeit des Atemzentrums gegenüber zentral erregenden Pharmaca mit zunehmender Acidose und bei medikamentös induzierter Atemdepression größer wird (11, 17, 37, 38). Bei anderen Versuchsserien konnte die atemanaleptische Wirkung bei gesunden Personen sogar größer sein (32, 33), als die zuerst erwähnten Autoren für Patienten mit Acidose fanden. Schließlich existieren aber auch Beobachtungen, wonach z.B. Euphyllin (36) oder Mikoren (7) keinen Einfluß auf die Erregbarkeit des Atemzentrums haben sollen. Es muß daraus gefolgert werden, daß die therapeutische Dosis häufig von Patient zu Patient differiert.

Als weitere unerwünschte Eigenschaft der Analeptica, die ihre klinische Anwendung sicherlich bis zu einem gewissen Grad einschränkt, kommt hinzu, daß sie - auch in therapeutischer Dosierung - in ihrer Wirkung nicht nur spezifisch auf das Atemzentrum gerichtet wird, sondern auch die benachbarten medullären Zentren in einem allerdings individuell verschiedenen Grade miterregen (1). So finden wir besonders häufig gleichzeitig mit der atemanaleptischen Wirkung - subjektiv oft als Atemzwang empfunden - Speichelfluß, Brechreiz und Erbrechen sowie diffuse Schweißausbrüche (1, 6, 27, 31). Mit Brechreiz und Erbrechen entsteht aber gerade beim bewußtlosen Patienten die Gefahr der Aspiration mit folgender Pneumonie. Weitere Nebenwirkungen betreffen

das Vasomotorenzentrum: Neben Hitzewallungen und Herzklopfen und -Jagen kann es einmal zu einem Blutdruckanstieg kommen, häufig z. B. nach intravenöser Injektion von Cardiazol, Pikrotoxin und auch mancher der neueren Analeptica (1, 14). Aber auch von einem möglichen Blutdruckabfall wird an mehreren Stellen berichtet (14, 17, 36). So wird einmal ein Exitus durch Kreislaufversagen beschrieben, wobei eine direkte Schädigung des Vasomotorenzentrums durch sehr hohe Dosierung eines Analepticums nicht sicher ausgeschlossen werden konnte (36). Erscheinungen wie Unruhe, Spannungsgefühl, Juckreiz, Parästhesien und evtl. auch Muskelzittern sprechen darüberhinaus für einen Angriffspunkt an der Großhirnrinde und sind besonders den Mitteln zuzuordnen, die einen deutlichen Weckeffekt haben.

Ist die Dauer der erwähnten Nebenerscheinungen wesentlich kürzer als die der Ventilationssteigerung, so folgert daraus eine gute Anwendbarkeit des entsprechenden Analepticums (8). Schwerwiegende und langdauernde Nebenwirkungen können dagegen die Anwendung eines medullären Stimulans, selbst wenn es eine gute Atemwirkung besitzen sollte, völlig unmöglich machen. Dies gilt besonders für die Salicylsäure und ihre Salze (19, 29, 34, 36).

Auf Grund der mit einer Atemstimulation möglicherweise verbundenen unphysiologischen Steigerung der Atmungsarbeit, nicht zuletzt aber wegen der oft schwerwiegenden Nebenwirkungen, stellen Westlake und Campbell (36) an jedes neu zu prüfende Analepticum folgende Forderungen:

- 1.) Es soll eine Anregung der Atmung erfolgen, und zwar auch dann, wenn eine durch Sauerstoffzufuhr bedingte Depression des Atemzentrums besteht.
- 2.) Durch eine Steigerung der Atmung soll es möglichst nicht gleichzeitig zu einer wesentlichen Stoffwechselsteigerung kommen, d. h. die erforderliche Atmungsarbeit soll möglichst klein gehalten werden.
- 3.) Die Stimulierung soll möglichst spezifisch auf das Atemzentrum gerichtet sein.
- 4.) Der gewünschte Effekt soll möglichst rasch eintreten und nicht zu lange anhalten, d. h. er muß steuerbar sein.
- 5.) Das angewandte Mittel soll eine genügend große therapeutische Breite haben.

Diesen Forderungen gemäß sind also bei der erstmaligen klinischen Prüfung einer neuen zentralanaleptischen Substanz - hier des Homöo-
veratrum-säure-dimethylamids - auch die entsprechenden Fragen zu stellen:

- 1.) Erfolgt durch das zu prüfende Mittel überhaupt eine Anregung der Atmung?

- 2.) Wann tritt der gewünschte Effekt ein und wie lange hält er an?
- 3.) Tritt der Effekt auch ein, wenn eine durch Sauerstoffzufuhr bedingte Depression des Atemzentrums besteht?
- 4.) Kommt es bei einer bestehenden Acidose oder bei einer arzneimittelbedingten Depression des Atemzentrums zu einer gleichen oder stärker bzw. schwächer ausgeprägten analeptischen Wirkung?
- 5.) Führt eine Steigerung der Gesamtventilation auch zu einer adäquaten Zunahme der alveolären Ventilation?
- 6.) Ist die mit dem analeptischen Effekt verbundene Muskelarbeit der Atmungsmuskulatur so sparsam wie möglich gehalten? Mit anderen Worten; Ist die Stimulierung der Atmung mit einer günstigen Relation zwischen Atemfrequenz und Atemtiefe verbunden? - Besteht darüberhinaus evtl. eine Bronchospasmolyse?
- 7.) Ist die Wirkung der Testsubstanz spezifisch auf das Atemzentrum gerichtet, oder ist mit einer stärkeren Beeinflussung des Kreislaufs und anderen Nebenwirkungen zu rechnen?

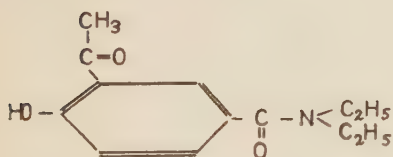
B. Chemische und physikalisch-chemische Eigenschaften der Testsub- stanz Hpt 430

Die Testsubstanz Hpt 430 (Hersteller C.H. Boehringer Sohn, Ingelheim/Rh) (4), die im Tierversuch durch die Kombination einer ziemlich spezifischen Atemstimulation mit einer deutlichen Bronchospasmyse aufgefallen war, ist eine wasserlösliche Verbindung, die in weißen Kristallen auskristallisiert. Ihr Schmelzpunkt liegt bei 58 Grad C und ist damit relativ niedrig, der Siedepunkt bei 164 Grad C. Die Verbindung besitzt ein Molekulargewicht von 223.

Chemisch handelt es sich bei dem zu untersuchenden Stoff um das Homoveratrumsäure-dimethylamid. Durch die Anordnung der Seitenketten besteht keine Ähnlichkeit mit den Brenzkatechinderivaten. Dagegen ähnelt die Verbindung dem Vanillinsäure-diäthylamid ("Vandid"), das ebenfalls als medulläres Analepticum Anwendung findet (4, 16).



Homoveratrumsäure-dime-
thylamid



Vanillinsäure-diäthylamid

Nach der Struktur der Verbindung war schon deshalb eine zentral-analeptische Wirkung zu erwarten, weil wir diese Eigenschaft überhaupt bei den alkylsubstituierten Amiden organischer Säuren kennen (21).

C. Ergebnisse der Tierversuche (4)

Die Wirkung der Testsubstanz Hpt 430 wurde zunächst im Tierversuch an Mäusen, Ratten, Hunden, Katzen und Kaninchen erprobt und mit der von Cardiazol, Coramin und Vandid verglichen. Sie besteht in einer Erregung des Atemzentrums, wobei jedoch über den Mechanismus der Atemstimulation bisher noch nichts bekannt ist, da spezielle Zusatzuntersuchungen z. Z. noch fehlen. Theoretisch besteht die Möglichkeit, daß sowohl das medulläre Atemzentrum oder die Chemoreceptoren des Carotissinus als auch beide erregt werden.

Bei narkotisierten Ratten fand man nach intravenöser Injektion von 3 mg/kgKG eine Steigerung des Atemminutenvolumens (AMV) um 68 - 95 %, während die Atemfrequenz (AF) mit 18 - 30 % vergleichsweise wenig zunahm. Die Wirkung entsprach dabei etwa der von Cardiazol und war 3 bzw. 6 mal stärker als die von Coramin und Vandid. Die das AMV um 50 % steigernde kumulative Dosis bei narkotisierten Hunden betrug 5,5 mg/kgKG i. v. ; Hpt 430 erwies sich hier in seiner Wirkung als 2 1/2 - 3 mal schwächer als Vandid, dagegen als etwas stärker als Cardiazol und 3 mal so stark wie Coramin. Die Atemstimulation setzte allerdings etwas langsamer als bei den Vergleichssubstanzen ein und hielt länger als bei diesen an. Ein initialer Atemstillstand wurde nicht beobachtet. Der Blutdruck wurde dosisabhängig in geringem Maße für die Dauer von 2 - 3 Minuten gesenkt; bei Coramin zeigte er ein biphasisches Verhalten, während Vandid in kleinen Dosen einen Blutdruckabfall auslöste, in großen einen starken Anstieg. Cardiazol beeinflusste den Blutdruck bei Hunden nicht. Hpt 430 führte zu einer der Dosis proportionalen erheblichen Pulsbeschleunigung, die sich im EKG als Sinustachykardie erwies. Diese Wirkung ließ sich mit dem Effekt von Vandid in sehr hohen Dosen vergleichen und war bei Cardiazol und Coramin wesentlich geringer ausgeprägt.

Bei narkotisierten Katzen betrug die Schwellendosis für eine Atemstimulation 2 mg/kgKG bei intravenöser Injektion. Der Blutdruck stieg bei 50 % der Tiere nach 2 - 10 mg/kgKG i. v. um 30 - 90 mmHg an; oft ging diesem Anstieg eine kurzdauernde Blutdrucksenkung voraus. Ähnlich wirkte Cardiazol, während Coramin einen geringen depressorischen oder biphasischen Effekt zeigte. Vandid ergab eine starke Blutdrucksteigerung, die mit Krämpfen verbunden war.

Die Versuche an Kaninchen wurden ohne Narkose ausgeführt. Das AMV stieg dosisabhängig an. Der Effekt entsprach dabei etwa dem von Vandid, während Cardiazol 11 mal schwächer, Coramin 34 mal schwächer wirkten.

Die Vergiftungssymptome und Toxizität wurden besonders bei Mäusen und Ratten nach intravenöser, subcutaner und peroraler Appli-

kation studiert: Mäuse zeigten bei einer intravenösen Infusion zuerst ein Stadium gesteigerter Erregbarkeit, einhergehend mit gesträubtem Fell, starker Salivation und Exophthalmus. Danach kam es bei 70 % der Tiere zu kurzdauernden atypischen Kloni, worauf dann in 100 % ein Stadium der zentralen Depression folgte, das durch motorische Dyskoordination und allgemeine Tonusminderung gekennzeichnet war. Die Reflexaktivität und Atmung waren dabei zunächst noch intakt, die Erregbarkeit normal. Sämtliche Versuchstiere starben einige Stunden später. Der Vergiftungsablauf bei den Vergleichssubstanzen war zumeist etwas anders: Nach einem kurzdauernden Erregungsstadium beobachtete man zuerst einen "Initialkrampf", eine einmalige, meist mit einem Schrei verbundene Zuckung, und anschließend einklonisches Krampfstadium. Nach Cardiazol erfolgte der Exitus im tonischen Streckkrampf, ebenso nach Vandid in 75 % der Fälle. Die übrigen 25 % starben jedoch an der postkonvulsiven zentralen Depression. Nach Coramin traten keine tonischen Krämpfe auf, vielmehr tötete es alle Versuchstiere in der postkonvulsiven Depressionsphase.

Bei der Hpt-430-Infusion nahm die Zahl der motorisch dyskoordinierten Tiere mit steigender Dosis zu. Der Prozentsatz krampfender Tiere stieg zuerst bis zu einer Dosis von 500 - 550 mg/kg auf 50 - 55 % an, fiel aber bei weiterer Erhöhung wieder ab. Die mittlere Letaldosis lag niedriger als die mittlere Krampfdosis, doch stimmte sie mit der mittleren depressiven Dosis praktisch überein. Bei Mäusen fiel die Toxizität nach intravenöser und subcutaner Applikation eng zusammen, lag dagegen bei der peroralen um den Faktor 2,5 höher. Bei Ratten stimmte die Toxizität nach peroraler und subcutaner Verabreichung fast überein, was auf eine gute Resorption der Testsubstanz nach enteraler Zufuhr schließen läßt. Ratten reagierten nur mit Erregbarkeitssteigerung, für die ein Zwangsnagen charakteristisch war, nicht dagegen primär mit Krämpfen. Durch äußere taktile oder akustische Reize konnten sekundär dann aber leicht Krämpfe ausgelöst werden. Bei Hunden schließlich bewirkten 15 - 50 mg/kgKG oral oder subcutan Erregung, Tachypnoe, Exophthalmus, Salivation und Erbrechen. Bis zu einer Dosis von 150 mg/kgKG konnten weder Krämpfe noch eine zentrale Depression beobachtet werden.

Aus der geringen Krampfwirkung ergab sich als naheliegender Schluß, daß die Testsubstanz wohl kaum eine Weckwirkung haben dürfte. Injizierte man Hpt 430 Mäusen 10 Minuten nach Hexobarbital subcutan, so ergab sich auch tatsächlich nur eine angedeutete, aber nicht signifikante Verkürzung der Schlafzeit. 15 Minuten vor Hexobarbital injiziert, verlängerte das Homoveratrum-säure-dimethylamid die Schlafzeit dosisabhängig um mehr als das Dreifache, da sich zentrale Depression und Barbituratwirkung jetzt potenzierten.

Die Atemdepression durch Barbiturate und Morphin wurde dagegen sehr günstig beeinflusst, und zwar im Sinne einer Steigerung des Atemvolumens (AV) nach Barbituraten, des AV und der AF nach Morphin.

Bei gesunden Kaninchen betrug die Steigerung des AMV, die durch 2 mg/kgKG Hpt 430 i. v. hervorgerufen wurde, 61%, bei Versuchstieren mit einer morphinbedingten Atemdepression dagegen 293%. Die Wirkung hielt länger als 30 Minuten an.

Eine weitere wichtige Eigenschaft der Testsubstanz besteht in einer Bronchospasmolyse, die im Tierversuch an Meerschweinchen nachgewiesen wurde. Wurde Hpt 430 in einer Dosierung von 2 mg/kgKG 2 Minuten vor Acetylcholin, das einen kurzdauernden Bronchospasmus hervorruft, intravenös injiziert, so ergab sich eine markante broncholytische Wirkung. Wichtig ist, daß die Broncholyse nach Dosen auftrat, die auch die Atmung anregten. Ob dieser Effekt auf einer Relaxation der Bronchialmuskulatur beruht oder zentral bedingt ist, ist z. Z. noch nicht geklärt.

Die weiteren Ergebnisse, die die Tierversuche erbrachten, seien nur noch kurz gestreift: Neben einer auch bei anderen Analeptica bekannten, von der Dosis abhängigen und bei enteraler und parenteraler Applikation auftretenden Senkung der Körpertemperatur (13) war auch ein signifikantes Ansteigen des Blutzuckers zu finden, wobei die hierfür benötigte Dosis allerdings beträchtlich über der atemstimulierenden lag. Ein direkter Effekt auf den isolierten Herzmuskel im Sinne einer positiv inotropen und gering positiv chronotropen Wirkung wie auch auf den isolierten Skelettmuskel konnte mittels hoher Dosen nachgewiesen werden. Ein direkter Einfluß auf die glatte Darmmuskulatur wurde nicht beobachtet; ebensowenig sah man eine Steigerung der Diurese oder eine Veränderung in der Elektrolytausscheidung. Eine Lokalanästhesie war mit Hpt 430 nicht zu erzielen.

Zusammenfassend betrachtet erwies sich die Testsubstanz Hpt 430 im Tierversuch als starkes Atemstimulans. Neben einer günstigen therapeutischen Breite waren eine nur geringe Krampfwirkung und eine relativ stark hervortretende zentrale Depression auffällig. Von Bedeutung erschien zusätzlich eine bronchospasmolytische Wirkung, die durch gleiche Dosen hervorgerufen wurde, die auch die Atmung anregten. Der Blutdruck wurde je nach Tierspezies unterschiedlich beeinflusst, wie es auch von anderen Analeptica bekannt ist. Insgesamt waren diese Veränderungen jedoch gering. Dagegen zeigte die Herzfrequenz durch Hpt 430 besonders bei Hunden eine dosisabhängige, erhebliche Steigerung, wobei zu einer zentralen Wirkung zusätzlich ein -wenn auch nur geringer- positiv chronotroper Effekt auf den Herzmuskel kam. Blutzuckeranstieg und Temperatursenkung sind Eigenschaften, die die Testsubstanz mit anderen Analaptica gemeinsam hat.

D. Klinische Erprobung der Testsubstanz Hpt 430

Methodik:

ATMUNG

Zur fortlaufenden Registrierung der Atmung verwendeten wir den Pantestor Typ 380 nach Knipping (Hersteller: A.Dargatz, Hamburg), der aus zwei von einander getrennten geschlossenen Systemen mit jeweils eigener Spirometerglocke zusammengesetzt ist. Die Spirometerglocken stehen über eine Rolle mit je einem Schreibhebel in Verbindung. Die Registrierung der Atmung erfolgt so über die Schreibspitzen auf die Kymotrommel, die auf verschiedene Laufgeschwindigkeiten eingestellt werden kann.

Das erste System enthält zu Beginn des Versuches ein Luftgemisch, das in seiner Zusammensetzung der Außenluft entspricht. Hieraus entsteht jedoch alsbald, da es sich um Atmung in einem geschlossenen System handelt, ein Sauerstoffmangelgemisch. Dieser Sauerstoffmangel wird durch das zweite System, das reinen Sauerstoff enthält, über den sogenannten "Sauerstoffregler" ausgeglichen. Die Regelung, die nicht automatisch erfolgt, muß also in der Weise gehandhabt werden, daß die Ausgangsbedingungen erhalten bleiben bzw. wieder hergestellt werden. Erhöht sich der Sauerstoffverbrauch z.B. durch eine Ventilationssteigerung, so muß die Zufuhr neu einreguliert werden. Ein den Ausgangsbedingungen adäquates Luftgemisch ist immer dann gegeben, wenn alle Wendepunkte zwischen Expiration und Inspiration wenigstens angedeutet auf einer Horizontalen liegen, auf der auch der Wendepunkt zwischen erster Ex- und Inspiration bei Atmung am geschlossenen System liegt. Ein Sauerstoffmangel kündigt sich in einem Ansteigen der Atmungskurve an, während ihr Absinken bei dichtem System auf einen Sauerstoffgehalt schließen läßt, der größer ist als der der atmosphärischen Luft.

Während also die Atmungskurve bei Atmung eines der Außenluft entsprechenden Gasgemisches horizontal verläuft, da der entstehende Sauerstoffmangel über das zweite System ausgeglichen wird, kommt es dadurch zu einem kontinuierlichen Sauerstoffverlust in der zweiten Spirometerglocke. Dies wird über den zweiten Schreibhebel in Form einer mehr oder weniger steil ansteigenden Geraden aufgezeichnet, die somit den Sauerstoffverbrauch in der Zeiteinheit angibt. Bei reiner Sauerstoffatmung, wobei der Patient an das zweite System angeschlossen ist, steigt die Atmungskurve je nach Verbrauch analog an, da bei einem geschlossenen System eine O_2 -Zufuhr von außen nicht automatisch erfolgt.

Der Patient ist mittels einer Maske mit aufblasbarem Maskenpolster, das die Funktion der Abdichtung hat, an den Pantestor angeschlossen. Die Maske ist mit drei Zustromschläuchen und einem die Expirationsluft ableitenden Schlauch verbunden. Die hier enthaltene Kohlensäure wird durch Natronkalk absorbiert. Es kommt also bei intakten Absorbern nicht zu einer CO_2 -Anreicherung der Atemluft.

Neben der Bestimmung von AV und AF und dem sich hieraus ergebenden AMV hätten mit unserer Anordnung grundsätzlich noch der Atemzeitquotient (AZQ), die Vitalkapazität (VK), der Atemgrenzwert (AGW) und der Atemstoß (Tiffeneau-Test), nicht dagegen die Residualluft erfaßt werden können. Es wurde jedoch auf alle Maßnahmen, die eine Mitarbeit des Patienten erfordert hätten, bewußt verzichtet. Dies hatte für die Versuchsperson den Vorteil einer wesentlich geringeren Belastung, für uns den der Unabhängigkeit vom guten Willen oder dem Intelligenzgrad des zu Untersuchenden. Zudem ist der Wert des AMV ein hinreichendes Maß für die Größe der Gesamtventilation, während die zusätzlich bestimmbaren Werte nicht ausreichen, die alveoläre Ventilation zu bestimmen (24). Der Nachteil unserer Methode liegt darin, daß wir unsere Patienten nicht nach den Ergebnissen des Atemfunktions-tests bestimmten pathophysiologischen Gruppen zuordnen konnten und außerdem mit dem Wert des Atemstoßes ein wichtiges Maß für eine evtl. mögliche Beseitigung einer funktionellen Bronchostenose verloren ging (25). Mit anderen Worten: Eine Aussage über eine evtl. bestehende broncholytische Wirkung der Testsubstanz war somit nicht möglich. Es ist nun allerdings einzuwenden, daß eine Bronchospasmyse und damit ein Abfall der respiratorischen Arbeit beim chronischen Asthma bronchiale und vor allem beim irreversiblen obstruktiven Emphysem mit dem Tiffeneau-Test nicht mehr erfaßbar ist (15, 25), während sie in für uns undurchführbaren atemmechanischen Untersuchungen mit Darstellung der Atemschleife und Berechnung der Compliance noch deutlich werden kann (15). Da wir außerdem keine Blutgasanalysen durchführten, ist uns auch eine Aussage über ein evtl. verändertes Ansprechen des Atemzentrums auf die Testsubstanz bei bestehender Acidose nicht möglich. Da wir zudem unserer Versuchsanordnung wegen Patienten mit Schlafmittelvergiftungen in bewußtlosem Zustand nicht zu unseren Untersuchungen heranziehen konnten, kann auch über ein möglicherweise besseres Ansprechen des Atemzentrums bei arzneimittelbedingter Depression nichts ausgesagt werden.

Zusammenfassend muß also jetzt schon die Beantwortung der Fragen 4, 5 und 6, die sich einerseits mit der Erregbarkeit des Atemzentrums bei verschiedenen Stoffwechsellagen und bei einer arzneimittelbedingten Depression, andererseits mit dem Verhalten der alveolären Ventilation und der Atmungsarbeit vor und nach Applikation des Analeptics beschäftigen, aus unserer Arbeit ausgeschlossen werden.

Mit unserer Methode wurde bei insgesamt 50 Patienten die Atmung vor und nach Verabreichung der Testsubstanz fortlaufend registriert.

Die jeweilige Versuchsperson befand sich dabei in halb-sitzender, bequemer Stellung. Nach Anschnallen der Gesichtsmaske atmete der Patient bis zur Gewöhnung an die neuen Bedingungen am offenen System. Dieses wurde nach einiger Zeit unbemerkt vom Untersuchten geschlossen und bei Dichtigkeit alsbald die Sauerstoffzufuhr reguliert. Erst wenn eine befriedigende Atemmittellage erreicht war, wurde die Testsubstanz injiziert. Auf orale Applikation wurde verzichtet.

19 Versuchspersonen erhielten das Mittel intravenös; die verabreichte Dosis betrug 40 - 85 mg und entsprach durchschnittlich 0,9 mg/kgKG. Als mittlere Injektionsdauer wurden 58 sec errechnet. Aus dieser Versuchsreihe atmeten 16 Patienten ein Luftgemisch, das in seiner Zusammensetzung der Außenluft entsprach, die drei übrigen dagegen reinen Sauerstoff. Da die Sauerstoffatmung vor Injektion des Analepticums sich auf einen Zeitraum von 10 - 15 Minuten beschränkte, war eine hierdurch bedingte Atemdepression unwahrscheinlich. Zumindest konnte sie nicht verifiziert werden, da Parallelversuche mit Atmung des üblichen Luftgemisches bei denselben Patienten nicht durchgeführt wurden. Damit kann aber auch nichts über die Wirkung der Versuchssubstanz bei einer durch Sauerstoffatmung bedingten Depression des Atemzentrums ausgesagt werden; so ist also auch die anfänglich gestellte 8. Frage innerhalb unserer Arbeit nicht zu beantworten. Die erwähnten drei Patienten dürfen also nur im Rahmen der Gruppe betrachtet werden, die auf die intravenöse Injektion entfiel. Innerhalb dieser Gruppe fanden sich in nahezu 80 % pulmonale Erkrankungen, vorwiegend ein Emphysem leichten bis schwersten Grades, häufig verbunden mit spastischer Bronchitis. Nur wenige Patienten litten an Lungenfibrose, Silikose, Bronchiektasen und chronischer Lungenstauung. Bei den extrapulmonalen, oft zusätzlichen Erkrankungen waren Affektionen des Magens weit in der Überzahl.

22 Patienten wurde Hpt 430 intramuskulär injiziert, wobei die Dosis zwischen 65 und 125 mg schwankte und im Mittel 1,6 mg/kgKG betrug. Bei der Auswertung wurden diese Versuchspersonen in zwei Gruppen eingeteilt: 5 Patienten bekamen eine Dosis von 65 - 90 mg, 17 eine von 100 - 125 mg. Je 2 mal stellten wir innerhalb dieses Kollektivs einen Vergleich mit 225 bzw. 450 mg Mikoren i. m. an. Pulmonale Affektionen der bereits erwähnten Formen bestanden hier in 50 %, während daneben wieder die Magenkrankungen dominierten.

Schließlich wurden spirometrische Messungen noch an 9 Versuchspersonen gewonnen, die 150 - 200 mg Hpt 430, gelöst in 250 ml NaHCO_3 , als intravenöse Dauertropfinfusion erhielten. Umgerechnet auf das Körpergewicht ergab sich hier eine durchschnittliche Menge von 2,6 mg/kg. Als mittlere Laufzeit der Infusion wurden 27,3 min errechnet. Pulmonale Erkrankungen der oben beschriebenen Art waren auch hier bei 50 % der Patienten vertreten.

Den Untersuchungen bei intravenöser Injektion standen 6 Leerver-suche gegenüber, bei intramuskulärer 7. Als Placebo diente vorwiegend

phys. Kochsalzlösung; doch wurden auch 4 Fälle mit intramuskulärer Mikoreninjektion mit in die Leerversuche einbezogen, da bei der gewählten Dosierung weder objektiv eine Wirkung auf Atmung und Kreislauf gesehen, noch subjektiv über Nebenwirkungen geklagt wurde. Bei den Placebountersuchungen wurde in Gegensatz zu den Hauptversuchen öfters auf evtl. auftretende leichte Nebenwirkungen aufmerksam gemacht.

Die Auswertung der fortlaufend registrierten spirometrischen Größen erfolgte durch Messung eines jeden einzelnen Atemvolumens. Durch Summierung dieser Werte jeweils über 1 Minute hin wurde das Atemminutenvolumen berechnet, das, dividiert durch die Atemfrequenz, das mittlere AV/min ergab. Gleichzeitig laufenden Kontrollberechnungen legten wir lediglich ein durch parallele Linien markiertes, geschätztes mittleres AV/min zugrunde, aus dem durch Multiplikation mit der AF das entsprechende AMV gewonnen wurde (s. Abbildungen 2, 4, 6). Danach bildeten wir innerhalb jeder Gruppe für jeden einzelnen Patienten einen mittleren Nullwert für die Größen AV, AF und AMV und setzten diesen gleich 100 %. Dadurch mußten die Abweichungen von diesem Wert zu jeder beliebigen Zeit nach der Injektion zwangsläufig prozentual bestimmt werden. Die Summe der prozentualen Abweichungen für eine bestimmte Zeit, dividiert durch die Anzahl der Patienten, bei denen zu diesem Zeitpunkt Messungen vorgenommen wurden, entsprach dann der mittleren prozentualen Abweichung des Kollektivs. Auf diese Weise sollte ein Vergleich von Absolutzahlen innerhalb einer Gruppe von Patienten mit verschiedenen pathophysiologischen Gegebenheiten vermieden werden. Demgegenüber wurden Kontrollberechnungen durch die Fa. C.H.Boehringer Sohn, Ingelheim/RH vereinfacht durchgeführt (26): Dabei addierte man alle verwertbaren Messungen der interessierenden Größen vor der Injektion des Mittels und dividierte den gefundenen Wert durch die Anzahl dieser Messungen. So gewann man mittlere Ausgangswerte in Absolutzahlen, in denen sowohl die Zahl der Nullwertsbestimmungen für den einzelnen Patienten als auch die Anzahl der Versuchspersonen enthalten war, ohne daß auf beide Größen gesondert Rücksicht genommen werden mußte. Von diesen "Kollektivausgangswerten" wurden nach der Injektion die mittleren Abweichungen der Absolutzahlen in Abhängigkeit von der Zeit bestimmt und erst daraus die mittleren prozentualen Abweichungen berechnet.

Trotz der differenten Bestimmung des Atemvolumens und besonders des verschiedenen Weges der Auswertung der Atmungsgrößen erbrachten beide Berechnungsmöglichkeiten überraschender Weise auffallend ähnliche Ergebnisse.

KREISLAUF

Die Überprüfung der Kreislaufverhältnisse, bestehend aus Blutdruck- und Pulskontrollen, erfolgte sowohl vor als auch nach Applikation der Testsubstanz in möglichst kurzen Intervallen. Die Abstände zwischen den einzelnen Messungen waren bei der intravenösen Injektion mit 2 Minuten am kürzesten, bei der Dauertropfinfusion bis zum Wirkungseintritt am längsten; sie erfolgten dann aber wie auch bei der intramuskulären Injektion in einem Abstand von maximal 5 Minuten. Da wir leider nicht die Möglichkeit einer fortlaufenden Blutdruckregistrierung hatten, besteht die Gefahr, daß nach der intravenösen Verabreichung des Mittels Blutdruckschwankungen während der etwa 1 Minute dauernden Injektion und evtl. auch noch der folgenden Minute nicht erfaßt werden.

Von insgesamt 68 untersuchten Personen entfielen 31 auf die intravenöse Injektion, wobei 17 Patienten eine Dosis von 40 - 50 mg erhielten, 14 weitere 50 - 70 mg. Aus der Gruppe der 27 Patienten, denen die Versuchssubstanz i. m. injiziert wurde, bekamen 13 eine Dosis von 60 - 100 mg, 14 eine von 100 - 125 mg. 100 - 200 mg wurden bei 10 Versuchspersonen infundiert.

Die Auswertung der systolischen und diastolischen Blutdruckergebnisse sowie der Pulsfrequenz erfolgte der Einfachheit halber nach der zweiten Methode; mit anderen Worten: Die Berechnung wurde für die Absolutwerte durchgeführt und erst sekundär die prozentuale Abweichung für das Kollektiv als Funktion der Zeit bestimmt. Darüberhinaus faßten wir bei der Auswertung der Ergebnisse nach der i. m. -Injektion zur weiteren Erleichterung die gemessenen Kreislaufwerte zwischen der 15. und 17., der 26. und 30. und der 40. und 45. Minute zusammen.

BLUTZUCKER, LEUKOCYTEN, EOSINOPHILE ZELLEN

Zur Beurteilung einer möglichen durch die Testsubstanz hervorgerufenen Stresssituation führten wir bei 20 Patienten Blutzucker- und Leukocytenkontrollen, bei 14 auch Kontrollen der eosinophilen Zellen durch. Die Blutzuckerbestimmung wurde teilweise nach Crecelius-Seifert vorgenommen, teilweise nach einer neueren enzymatischen Methode, bei der nur die Glukose erfaßt wird. Die Auszählung der Leukocyten geschah in der Zählkammer nach Neubauer, die der Eosinophilen in der nach Fuchs-Rosenthal. Blutzucker- und Leukocytenuntersuchungen wurden vor sowie 10, 30 und 60 Minuten nach der Injektion der Testsubstanz vorgenommen, während die eosinophilen Zellen vorher und 1 sowie 4 Stunden nach Versuchsbeginn gezählt wurden. Bei ihnen war bei Verifizierung einer Stresswirkung ein Abfall zu erwarten; dagegen sollten Blutzucker und Leukocyten unter denselben Bedin-

gungen ansteigen. Die verabreichte Dosis betrug bei der intravenösen Applikationsform mit 18 Versuchspersonen 40 - 70 mg, bei den Untersuchungen, die auf die intramuskuläre Injektion entfielen, 70 mg. Diesen Versuchen standen 3 Placebos gegenüber, wobei als Mittel ebenfalls wieder physiologische Kochsalzlösung bzw. in 1 Fall aqua bidest. diente. Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte in der gleichen Weise wie bei den Kreislaufwerten.

WEITERE NEBENWIRKUNGEN - TOXIZITÄT

Letzten Endes zollten wir möglicherweise auftretenden Nebenwirkungen die größte Beachtung. Symptome wie Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Schwindel, Kopfschmerzen, Angst- und Beklemmungsgefühl, Stenocardien, Übelkeit, Brechreiz, Erbrechen, Stuhl- und Harndrang interessierten ebenso wie eine mögliche Erregbarkeitssteigerung, die vielleicht auf ein Ansprechen der Großhirnrinde deutete, oder stärkere Müdigkeit und Abgeschlagenheit, die ein erstes Anzeichen einer zentralen Depression sein konnten. Auch nach etwaigen Geschmackswahrnehmungen wurde gefragt.

Zusammenfassend konnten bei unseren Untersuchungen also folgende Punkte genau beachtet werden:

- 1.) Das Verhalten der Ruheatmung, ausgedrückt in AV und AF, vor und nach der Injektion der Testsubstanz.
- 2.) Das Verhalten von Blutdruck und Herzfrequenz vor und nach Injektion der Testsubstanz.
- 3.) Das Verhalten von Blutzucker, Leukocyten und eosinophilen Zellen vor und nach Injektion der Testsubstanz.
- 4.) Weitere, durch die Testsubstanz möglicherweise ausgelöste Nebenwirkungen.

Ergebnisse:

ATEMANALEPTISCHE WIRKUNG

Einer Gruppe von 19 Versuchspersonen wurde die Testsubstanz in einer Dosis von 40 - 85 mg bzw. 0,724 - 1,04 mg/kgKG intravenös injiziert. Diese Gruppe reagierte, wie Abbildung 1 und 2 für das Kollektiv und den Einzelfall zeigen, bereits in der ersten Minute, also noch während der Injektion, mit einem dosisabhängigen Anstieg des AMV. Mit einem durchschnittlichen Anwachsen dieses Wertes um 50,88, 66,35 und 55,80 % in der 2., 3. und 4. Minute nach Injektionsbeginn kam es also in der 3. Minute zu einem Wirkungsmaximum. Im Einzelfall bewegte sich die Steigerung des AMV zwischen 7,90 und 195,80 %. Schon während der 5. Minute ließ die Wirkung mit einer mittleren Erhöhung des AMV um 33 % gegenüber dem Ausgangswert deutlich nach und klang nach 10 - 20 Minuten ab. Die Steigerung des AMV kam in erster Linie durch eine Zunahme des AV zustande, während die AF mit einem durchschnittlichen maximalen Anwachsen um etwa 17 % nicht eindeutig beeinflusst wurde. Ganz vereinzelt ließ sich allerdings auch eine erhebliche Steigerung der AF nachweisen; in einem Extremfall betrug diese 125 % und ging mit einer gleichzeitigen Einschränkung des AV einher.

Die parallel laufende Auswertung der einzelnen Atmungsgrößen durch die Fa. C.H.Boehringer Sohn, Ingelheim/Rh erbrachte bei dem erwähnten etwas anderen Arbeitsgang praktisch die gleichen Ergebnisse, nämlich eine maximale Steigerung des AMV um etwa 65,80 % bzw. 6,04 l in der 3. Minute.

Trotz der für die gesamte Gruppe ermittelten Dosisabhängigkeit der Wirkung sah man bei verschiedenen Patienten ein ausgesprochen individuelles Ansprechen auf die Testsubstanz. So konnte man, obwohl in allen Fällen eine günstige Relation zwischen verabreichter Dosis und Körpergewicht der Versuchsperson bestand, bisweilen nach kleineren Dosen einen besonders guten atemanaleptischen Effekt sehen. Andererseits konnte diese Wirkung nach Injektion einer größeren Menge des Mittels wesentlich geringer ausgeprägt sein.

Die 3 Versuchspersonen, die innerhalb dieser Gruppe reinen Sauerstoff atmeten, können aus bereits beschriebenen Gründen nicht gesondert betrachtet werden. Immerhin ergab sich dabei aber ein quantitativer Hinweis auf einen mit der atemanaleptischen Wirkung verbundenen, erhöhten O₂-Verbrauch. Dieser betrug während der Zeit der größten Steigerung des AMV ugf. 40 %.

6 Patienten, denen wir als Placebo physiologische Kochsalzlösung applizierten, zeigten höchstens während der Injektion eine leichte Stimulierung der Atmung. Dies war um so geringer zu werten, als sowohl vorher als auch nach der Injektion allein schon durch die kleine Anzahl der Versuchspersonen größere Schwankungen von AV und AF bestanden. Diese Verhältnisse sind ebenfalls auf Abbildung 1 dargestellt.

Innerhalb der Gruppe von insgesamt 22 Personen, denen die Testsubstanz intramuskulär injiziert wurde, werden zunächst die Ergebnisse bei einer Dosierung von 65 - 90 mg bzw. 1,200 - 1,286 mg/kg, die an 5 Patienten gewonnen wurden, betrachtet: Von der 5. bis zur 35. Minute nach der Injektion zeigte sich eine diskontinuierliche Erhöhung des AV, maximal um etwa 25 - 35 %. Gleichsinnig, aber in weit geringerem Maße, war das AMV bis um ugf. 23 % gesteigert, während die AF nahezu durchwegs erniedrigt erschien, und zwar ebenfalls diskontinuierlich bis um maximal 17 %. Der Wirkungsbeginn durfte während der 5. - 10. Minute angenommen werden. Wir werteten die einzelnen Atemgrößen bis zur 40. Minute nach der Injektion aus. Werte nach diesem Zeitpunkt konnten bei der stetig abnehmenden Anzahl der Messungen nicht mehr berücksichtigt werden. Wenn man die auf Abbildung 3a dargestellten Atmungskurven extrapoliert, ist jedoch anzunehmen, daß auch über die 40. Minute hinaus noch eine gewisse Wirkung besteht.

Auf Abbildung 3b sind die Ergebnisse nach Verabreichung von 100 - 125 mg bzw. 1,25 - 1,97 mg/kgKG bei 17 weiteren Patienten eingezeichnet, während Abbildung 4 das Verhalten im Einzelfall zeigt. Es fand sich hier eine deutliche Zunahme des AMV von der 5. Minute p.i. an. Es erreichte mit einer Steigerung von 40 - 60 % zwischen der 12. und 26. Minute seine höchsten Werte, wobei der Kurvenverlauf in diesem Bereich plateauartig erscheint. Die Werte fielen dann bis zur 40. Minute, dem Endpunkt unserer verwertbaren Messungen, langsam ab; auch hier ist aber eine noch etwas länger anhaltende Wirkung anzunehmen. Während der Anstieg des AMV in den ersten 20 Minuten nach der Injektion im Wesentlichen durch eine Vertiefung der Atmung bedingt war, fiel später auch eine leichte Steigerung der AF mehr ins Gewicht.

Diese unsere Ergebnisse wurden wieder durch gleichzeitige Berechnungen der Fa. Boehringer bestätigt. Nur kam man, da die beiden, von uns getrennt betrachteten Gruppen hier zusammengefaßt wurden, zu einem etwas ungünstigerem Ergebnis bezüglich der Zunahme des Atemminutenvolumens. Dieses war während der 15. und 17. Minute um maximal 47,3 % oder 3,6 l gesteigert. Das Wirkungsoptimum lag zwischen der 10. und 22. Minute.

Auch innerhalb dieser Versuchsserie sahen wir trotz der für das Kollektiv gültigen Dosisabhängigkeit der Wirkung immer wieder ein individuell sehr verschiedenes Ansprechen einzelner Patienten auf die Testsubstanz.

7 Versuchspersonen, denen wir Placebos i. m. injizierten, erhielten 3 mal phys. Kochsalzlösung, in je 2 Fällen 225 bzw. 450 mg Mikoren. Auch hier zeigte sich wieder nur in der ersten Minute, also während und unmittelbar nach der Injektion, eine flüchtige Ventilationssteigerung mit sofortigem Rückgang des AV und der AF zur Ausgangslage (Abbildung 3a). Überraschenderweise sprachen unsere Patienten auf sonst in der Klinik mit einigem Erfolg angewandte Mengen von Mikoren in keiner Weise an.

Schließlich führten wir spirometrische Messungen an weiteren 9 Versuchspersonen durch, denen wir 150 - 200 mg bzw. durchschnittlich 2,6 mg/kgKG Hpt 430, gelöst in 250 ml NaHCO₃, in einer mittleren Zeit von 27,3 Minuten intravenös infundierten, und zeigen die Ergebnisse auf Abbildung 5 und 6. Der erzielte Effekt war auch hier dosisabhängig. Die Wirkung setzte zwischen der 7. und 10. Minute ein und bestand in einer Vertiefung der Atmung vorwiegend während der 17. - 26. Minute, wo wieder ein nahezu plateauartiger Kurvenverlauf mit einer durchschnittlichen maximalen Steigerung des AV um 57,6 % auffiel. Gleichzeitig sank ab der 5. Minute die AF ab, um in der 24. Minute nach Infusionsbeginn mit -30 % gegenüber dem Ausgangswert ihr Minimum zu erlangen. Ex- und inspiratorische, apnoeartige Pausen von mehreren Sekunden Dauer, z.T. sicher durch die später zu beschreibenden Nebenwirkungen bedingt, waren innerhalb dieser Gruppe nicht selten. Dem entsprechend konnte das AMV, das Produkt aus AV und AF, im Vergleich zu den anderen Applikationsformen hier nur mäßig erhöht sein; die mittlere maximale Steigerung betrug 32 % in der 17. - 22. Minute. Wohl durch die Verlangsamung der Atmung fiel das AMV also bereits während der letzten 5 Minuten der Infusion wieder teilweise auf Ausgangswerte ab. Das AV blieb dagegen länger als 40 Minuten diskontinuierlich erhöht.

Die Fa. Boehringer stellte ihre Vergleichsberechnungen mit Einbeziehung einer 10. Versuchsperson an, der 100 mg in 45 min infundiert wurden. Es ließen sich dabei eine maximale Steigerung des AV um 44,6 %, des AMV um 13 % sowie ein maximales Absinken der AF um 25,7 % berechnen.

Rückblickend sei der zeitliche Wirkungsablauf bei den 3 verschiedenen Applikationsformen in Tabelle 1 nochmals übersichtlich dargestellt:

Tabelle 1: Zeitlicher Wirkungsablauf als Funktion der Applikationsart

Applikationsart	Wirkungsbeginn	Wirkungsmax.	Wirkungsdauer
i. v. - Injektion	1. min	2. - 4. min	10 - 20 min
i. m. - Injektion	5. - 10. min	12. - 26. min	> 40 min
i. v. - Infusion	7. - 10. min	17. - 26. min	> 40 min

KREISLAUFANALEPTISCHE WIRKUNG

Die Kreislaufverhältnisse, ausgedrückt in Blutdruck- und Pulsverhalten, nach der intravenösen Injektion von Hpt 430 wurden an insgesamt 31 Patienten überprüft, die wir in 2 Gruppen einteilten. Die eine umfaßte 17 Versuchspersonen; sie erhielten 40 - 50 mg des Mittels, während die 2. aus 14 Personen bestehende Gruppe 50 - 70 mg bekam. Wir fanden in beiden Fällen in der ersten Minute nach Injektionsende eine dosisabhängige, flüchtige Blutdruckerhöhung, systolisch um 7 bzw. 9 %, diastolisch innerhalb der ersten Gruppe um 6,5 %; innerhalb der zweiten war dagegen zu dieser Zeit keine Veränderung gegenüber der Ausgangslage zu erkennen. Nach ungefähr 3 Minuten erreichten die Werte wieder das Ausgangsniveau, um im weiteren Verlauf z. T. minimal darunter abzusinken. Ein ähnliches Verhalten zeigte die Herzfrequenz. Der Puls war in den ersten 5 Minuten nach der Injektion um maximal 14 bzw. 19 % beschleunigt und fiel während der 7. - 10. Minute wieder auf die Ausgangswerte ab, worauf dann eine gegensinnige Reaktion erfolgte. Die größte Verlangsamung wurde in der 30. - 50. Minute nach der Injektion gemessen, überstieg aber Werte von -13 bzw. -7 % nicht. Dieses Verhalten des Kreislaufs führte zusammen mit dem der beobachteten Nebenwirkungen, die später noch ausführlich zu beschreiben sind, zu der Annahme einer Art sympathicomimetischer Reaktion in den ersten Minuten nach der intravenösen Injektion, der dann eine Art "Vagusphase" folgte. Die Ergebnisse sind, wie auch das Blutdruck- und Pulsverhalten nach der i. m. -Injektion und der i. v. -Infusion, auf Abbildung 7 a, b und 8 dargestellt.

Innerhalb des 26 Personen umfassenden Kollektivs, denen wir die Testsubstanz intramuskulär injizierten, entfielen 13 Patienten auf eine Dosis von 60 - 100 mg, 14 auf eine von 100 - 125 mg. Hier kam es, was die Blutdruckwerte betrifft, von vorneherein zu einer dosisabhängigen vagotonen Reaktionslage, was wieder in engem Zusammenhang mit den beobachteten Nebenwirkungen steht. Allerdings war der systolische Blutdruckabfall durchschnittlich nur gering und betrug nach einer Dosis von 60 - 100 mg maximal 6,6 % in der 50. Minute, nach einer Dosis von 100 - 125 mg 7,4 % in der 40. - 45. Minute. Um 7 bzw. 11,3 % wurde auch der diastolische Blutdruck gesenkt. Die Pulsfrequenz war während der ersten 30 Minuten um maximal 5,20 bzw. 9 % gegenüber den Ausgangswerten erhöht, sank aber analog dem biphasischen Verlauf bei der i. v. -Injektion, zumindest nach einer Dosis von 60 - 100 mg, zwischen der 30. und 50. Minute leicht unter das anfängliche Niveau ab.

Entsprechend waren auch die Ergebnisse bei der i. v. -Infusion, gewonnen an 10 Patienten, die 100 - 200 mg Hpt 430 in etwa 30 Minuten erhielten. Zum stärksten Blutdruckabfall kam es in der 30. Minute mit -10 % systolisch und -15,9 % diastolisch. Der Puls zeigte zunächst eine Beschleunigung; die Frequenz erreichte in 15. Minute nach Infusionsbe-

ginn mit einer Steigerung von 14 % ihr Maximum. Zwischen der 30. und 40. Minute wurden die Ausgangswerte wieder erreicht, diese dann im weiteren Verlauf um etwa 4 % unterschritten.

Insgesamt waren also die durch die Testsubstanz bewirkten Kreislaufreaktionen ziemlich gering. Besonders das Verhalten der Herzfrequenz blieb hinter der nach den Tierversuchen erwarteten Reaktion weit zurück. Tabelle 2 zeigt die maximalen Schwankungen des systolischen Blutdrucks und der Pulsfrequenz in Abhängigkeit von der Applikationsart und der Dosis.

Tabelle 2: Maximale Schwankungen des syst. Blutdrucks und der Pulsfrequenz als Funktion der Applikationsart und der Dosis

Applikationsart	Dosis	größte Schwankung	
		RR syst.	Puls
i. v. - Injektion	40 - 50 mg	+7,0 %, - 2,4 %	+14,0 %, - 13,0 %
	50 - 70 mg	+9,0 %, - 3,7 %	+19,0 %, - 7,0 %
i. m. - Injektion	60 - 100 mg	+0,9 %, - 6,6 %	+ 5,2 %, - 8,4 %
	100 - 125 mg	+0,0 %, - 7,4 %	+ 9,0 %, + 3,1 %
i. v. - Infusion	100 - 200 mg (in ugf. 30 min)	-2,3 %, - 10,0 %	+14,0 %, - 4,1 %

Tabelle 3 bringt die Häufigkeit der Blutdruckveränderungen in Abhängigkeit von der Applikationsart zum Ausdruck.

Tabelle 3: Häufigkeit der Blutdruckveränderungen als Funktion der Applikationsart ($n_{\text{ges}} = 76$)

Applikationsart	i. v. - Injektion	i. m. - Injektion	i. v. - Infusion
Blutdruckanstieg	22 %	0 %	0 %
keine Veränderung	52 %	94 %	33 %
Blutdruckabfall	26 %	6 %	67 %

Es geht daraus hervor, daß nach der i. m. -Injektion der Blutdruck in den meisten Fällen konstant blieb und bei der i. v. -Infusion in einem großen Prozentsatz leicht abfiel. Eine Blutdruckerhöhung konnte somit nur bei der i. v. -Injektion verifiziert werden; in etwa gleicher Prozentzahl zeigte sich hier aber auch ein Blutdruckabfall, sodaß dabei anscheinend sowohl eine stärkere Reaktion als auch eine stärkere Gegenreaktion angenommen werden mußte. Hierfür sprach auch das extreme Verhalten bei 2 Einzelfällen: Einmal handelte es sich hier um einen 76-jährigen Patienten, bei dem ein labiler Hypertonus bekannt war. Seine Blutdruckwerte lagen vor der i. v. -Injektion von 50 mg Hpt 430 bei 130/80 mmHg. Sofort anschließend an die Injektion kam es zu einer erheblichen Blutdrucksteigerung mit Werten von 190/100 mmHg. Dieser Zustand normalisierte sich erst nach etwa 15 Minuten allmählich. Im 2. Fall reagierte ein 46-jähriger Patient, aus dessen Anamnese eine orthostatische Dysregulation hervorging, bei Blutdruckwerten von ebenfalls 130/80 mmHg vor Versuchsbeginn nach der i. v. -Injektion von 60 mg mit einem schweren Kollaps, wobei in der 6. Minute p.i. bei nicht mehr bestimmbarem diastolischen Druck systolisch nur noch 50 mmHg gemessen werden konnten. Beide Fälle werden auf Abbildung 9 dargestellt. Sie sind besonders deshalb zu erwähnen, weil sie neben der Aussage über eine mögliche starke Reaktion und Gegenreaktion nach der i. v. -Injektion auch bezüglich der Kreislaufwirkung einen Hinweis auf ein unerwartetes, individuell sehr verschiedenes Ansprechen einzelner Versuchspersonen auf die Testsubstanz geben. Unerwartet waren die eben geschilderten Reaktionen besonders deshalb, weil sich überraschenderweise für das Gesamtkollektiv zeigte, daß -unabhängig von der Applikationsart- in der hypotonen Gruppe ($RR_{\text{syst}} < 110$ mmHg) die Tendenz zum Blutdruckabfall mit 18 % am geringsten, in der hypertonen Gruppe dagegen, ($RR_{\text{syst}} > 150$ mmHg) mit 66 % am deutlichsten war (Tabelle 4).

Tabelle 4: Blutdruckverhalten des Gesamtkollektivs als Funktion der Ausgangslage (n = 76; mittlere bis hohe Dosierungen).

Verhalten des syst. RR	Hypotoniker ($RR_{\text{syst.}} < 110$)	Gesamtkollektiv	Hypertoniker ($RR_{\text{syst.}} > 150$)
Blutdruckanstieg	0 %	9 %	9 %
keine Veränderung	82 %	61 %	25 %
Blutdruckabfall	18 %	30 %	66 %

BLUTZUCKER, LEUKOCYTEN, EOSINOPHILE ZELLEN

Die Kontrollen von Blutzucker und Leukocyten bei 20 Patienten sowie die Bestimmung der eosinophilen Zellen in 14 Fälle vor und in bestimmten Intervallen nach der intravenösen Injektion von 40 - 70 mg Hpt 430 erbrachten keine verwertbaren Änderungen dieser Größen, sodaß sich eine durch die Testsubstanz hervorgerufene Stresswirkung im eigentlichen Sinne nicht nachweisen ließ.

NEBENWIRKUNGEN

Bevor wir auf den Hauptkomplex der Nebenwirkungen eingehen, soll erwähnt werden, daß nach der intravenösen Injektion von Hpt 430 5 Patienten, nach der i. v. -Infusion und der i. m. -Injektion 1 bzw. 3 Versuchspersonen spontan über einen Atemzwang während der Zeit klagten, in der auch die größten spirometrischen Veränderungen gemessen wurden. 3 mal innerhalb des Gesamtkollektivs war nach der Verabreichung des Medikaments auch eine passagere absolute Arrhythmie festzustellen, die aber bei der Anamnese und den klinischen Untersuchungsbefunden dieser Patienten keine unmittelbare Wirkung der Testsubstanz zu sein schien.

Der Komplex der eigentlichen Nebenwirkungen umfaßte Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Schwindel, Kopfschmerzen, Angst- und Beklemmungszustände, möglicherweise Stenocardien, Übelkeit, Brechreiz, Erbrechen, Harn- und Stuhl drang, Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Benommenheit sowie -trotz parenteraler Applikation- Geschmacksempfindungen.

In dieser Gruppe nahmen die Geschmacksempfindungen insofern eine Sonderstellung ein, als hier weder eine Dosis- noch eine Applikationsabhängigkeit nachgewiesen werden konnte. Ein bitteres oder auch pelziges Gefühl auf der Zunge wurde zudem nur in den wenigsten Fällen spontan, sondern vielmehr erst nach intensivem Befragen angegeben. Unabhängig von der Applikationsart, dagegen abhängig von der verabreichten Dosis stellten sich bei den meisten Patienten in der Abklingphase der übrigen Nebenwirkungen Müdigkeit und Abgeschlagenheit ein, die noch mehrere Stunden nach Beendigung des Versuches anhalten konnten. Damit mußte nicht unbedingt eine sedierende oder gar hypnotische Eigenschaft verbunden sein. Die übrigen -und gravierenden- Nebenwirkungen zeigten, wie aus Tabelle 5 hervorgeht, sowohl eine Beziehung zur verabreichten Dosis als auch zur Art der Applikation.

Um mit der Eigenschaft der Applikationsabhängigkeit zu beginnen, so war diese Funktion zunächst eine qualitative. Während nach der i. v. -Injektion Hitzewallungen, diffuse Schweißausbrüche und Schwindel, weniger Angst und Beklemmung sowie höchstens leichtere Übelkeit im

Tabelle 5: Nebenwirkungen als Funktion der Applikationsform und der verabreichten Dosis.

	Applikationsform				
	i. v. - Injektion		i. m. - Injektion		i. v. - Infusion
	40 - 50 mg (n = 18)	50 - 85 mg (n = 20)	60 - 90 mg (n = 8)	100 - 125 mg (n = 18)	100 - 200 mg (n = 10)
insgesamt (%)	100 (n = 18)	95 (n = 19)	87,5 (n = 7)	94,5 (n = 17)	100 (n = 10)
im Einzelnen (%)					
Hitzewallungen					
(Gesichtsroté)	77,7 (n = 14)	80,0 (n = 16)	75,0 (n = 6)	38,9 (n = 7)	30,0 (n = 3)
Schweißausbruch	66,6 (n = 12)	65,0 (n = 13)	12,5 (n = 1)	72,2 (n = 13)	50,0 (n = 5)
Schwindel	66,6 (n = 12)	80,0 (n = 16)	50,0 (n = 4)	33,3 (n = 6)	40,0 (n = 4)
Kopfschmerzen	33,3 (n = 6)	15,0 (n = 3)	12,5 (n = 1)	5,6 (n = 1)	10,0 (n = 1)
Angst/Beklemmung	11,1 (n = 2)	35,0 (n = 7)	-	22,2 (n = 4)	-
Stenokardien	22,2 (n = 4)	10,0 (n = 2)	12,5 (n = 1)	5,6 (n = 1)	10,0 (n = 1)
Übelkeit	27,8 (n = 5)	20,0 (n = 4)	37,5 (n = 3)	61,1 (n = 11)	90,0 (n = 9)
Brechreiz	-	15,0 (n = 3)	25,0 (n = 2)	38,9 (n = 7)	30,0 (n = 3)
Erbrechen	-	-	12,5 (n = 1)	22,2 (n = 4)	30,0 (n = 3)
Harndrang/Stuhldrang	22,2 (n = 4)	5,0 (n = 1)	12,5 (n = 1)	5,6 (n = 1)	? (zu wenig beachtet)
Müdigkeit/Abgeschla-	→ 100	→ 100	→ 100	→ 100	→ 100
genheit/Benommenheit					
Geschmackswahr-	27,8 (n = 5)	25,0 (n = 5)	12,5 (n = 1)	5,6 (n = 1)	? (zu wenig beachtet)
nehmungen					

Vordergrund standen, kamen nach der i. m. -Injektion und der i. v. -Infusion stärkere Übelkeit, begleitet von Brechreiz und Erbrechen, hinzu. Die prozentuale Häufigkeit ist ebenfalls in Tabelle 5 berechnet. Neben den qualitativen Unterschieden war auch der zeitliche Ablauf der Nebenwirkungen, wie Tabelle 6 demonstriert, von der Applikationsart abhängig.

Tabelle 6: Zeitlicher Ablauf der Nebenwirkungen als Funktion der Applikationsart.

Applikationsart	Wirkungsbeginn	Wirkungsmax.	Wirkungsdauer
i. v. -Injektion	2. - 3. min	3. - 8. min	$\leq$ 20 min
i. m. -Injektion	5. - 10. min	13. -25. min	35. - 45. min
i. v. -Infusion	10. - 18. min	20. -35. min	40. - 55. min

So traten die Nebenwirkungen bei der intravenösen Applikation fast unmittelbar nach Abschluß der ugf. 1 Minute dauernden Injektion auf, erreichten ihr Maximum während der 3. - 8. Minute und waren zum größten Teil nach höchstens 20 Minuten wieder abgeklungen. Nach der i. m. -Injektion fiel ihr Beginn in die 5. - 10., ihr Maximum in die 13. - 25. Minute. Sie konnten 35 - 45 Minuten, evtl. auch noch länger, anhalten. Ähnlich lagen die Verhältnisse bei der i. v. -Infusion; Wirkungsbeginn, -Maximum und -Dauer fielen hier auf die 10. - 18., 20. - 35. und 40. - 55. Minute.

Wird nun anhand der Tabellen 1 und 6 der zeitliche Ablauf der Atemstimulation und der Nebenwirkungen verglichen, so ergibt sich eindeutig eine weitgehende Koppelung beider Effekte.

Neben der Beziehung zur Applikationsart ließ sich, wie das auch für die Wirkung auf Atmung und Kreislauf zutraf, eine Abhängigkeit von der verabreichten Dosis nachweisen, wobei zwischen ihr und den Nebenwirkungen Proportionalität bestand. So konnten die Nebenwirkungen bei einer Dosis von weniger als 40 mg i. v., von weniger als 90 mg i. m. und von etwa 100 mg bei der i. v. -Infusion praktisch vernachlässigt werden. Sie waren dabei u. U. zwar schon qualitativ angedeutet; quantitativ spielten sie wegen ihrer geringen Dauer und Intensität keine Rolle. Dies galt allerdings in gleicher Weise für die Steigerung des AMV. Höhere Dosen führten zu einer Zunahme der Stärke und Dauer der Nebenwirkungen.

Aus der Dosisabhängigkeit sowohl der Ventilationssteigerung als auch der Häufigkeit, Dauer und Intensität der Nebenwirkungen und dem weitgehenden zeitlichen Übereinstimmen beider Faktoren war auch eine Beziehung zwischen dem (prozentualen) Anstieg des AMV und dem Schwe-

regrad der Nebenwirkungen zu erwarten. Dies ließ sich verifizieren und wurde in Tabelle 7 für das Gesamtkollektiv dargestellt.

Tabelle 7: Schweregrad der Nebenwirkungen als Funktion der Zunahme des AMV.

Zunahme des AMV	Schweregrad der Nebenwirkungen			
	keine	leicht	mittelschwer	stark
0 - 40 %	9,1 %	45,5 %	18,2 %	27,25 %
40 - 80 %	10,2 %	31,6 %	21,05 %	36,85 %
80 - 140 %	9,1 %	18,2 %	45,5 %	27,25 %
140 - 240 %	-	-	11,15 %	88,85 %

Wir bezeichneten die Nebenwirkungen als leicht, wenn sie in ihrer Anzahl meist auf eine beschränkt und wenig intensiv waren und zusätzlich nur einige Minuten anhielten. Als mittelschwer wurden sie angesehen, wenn mindestens eine Nebenwirkung von langer Dauer und starker Intensität war, jedoch eine Unterbrechung der Maskenatmung noch nicht unbedingt notwendig machte. Den stärksten Schweregrad kennzeichneten dagegen mehrere stark ausgeprägte und lang anhaltende Nebenwirkungen, die in fast allen Fällen zumindest vorübergehend die Durchführung spirometrischer Messungen verhinderten. Das Allgemeinbefinden der Versuchspersonen mußte schon durch das Auftreten der sogenannten "mittelschweren" Nebenwirkungen als deutlich beeinträchtigt gelten. Um so gravierender erschien es, daß bei einem Anstieg des Atemminutenvolumens um weniger als 40 % mehr als 45 % der Patienten mittelschwere und starke Nebenwirkungen zeigten. Diese nahmen bei einer weiteren Steigerung des AMV mehr und mehr zu: Bei einem Anwachsen um mehr als 140 % beobachteten wir bei allen Versuchspersonen eine ausgeprägte Störung des Vegetativums, wobei Symptome des stärksten Schweregrades mit fast 90 % überwogen. Innerhalb der drei gewählten Applikationsformen nahm die intravenöse Infusion eine besonders ungünstige Stellung ein, da es bei einer Ventilationssteigerung um weniger als 40 % schon bei 2/3 der Patienten zu mittelschweren und starken Nebenwirkungen kam, die bei einer Zunahme des AMV um 40 - 80 % bereits 75 % ausmachten. Mit einem Anwachsen des Atemminutenvolumens um 80 % und mehr waren ausschließlich schwerste Störungen des Allgemeinbefindes verbunden.

In der Beziehung zwischen Ventilationssteigerung und Zunahme der Nebenwirkungen tritt neben der für das Kollektiv geltenden Dosisabhängigkeit wieder die Möglichkeit eines individuellen Ansprechens auf die Testsubstanz zutage. So fanden sich z. B. bei einzelnen Versuchspersonen

nach der i. v. -Injektion von 60 mg Hpt 430 und darüber nur ganz geringfügige Begleiterscheinungen, die schon nach 3 - 5 min wieder abgeklungen waren, während bei manchen anderen schon nach 40 - 50 mg intensive und länger anhaltende Nebenwirkungen auftraten. Dabei waren die Injektionsdauer und die Relation zwischen Körpergewicht und verabreichter Dosis weitgehend konstant. Analog ließ sich dies auch nach der i. m. -Injektion, weniger bei der Infusion beobachten. Auch wenn die Ergebnisse bei der Infusion nicht berücksichtigt werden, sahen wir schließlich vereinzelt, was ebenfalls aus Tabelle 7 zu entnehmen ist, extrem starke Nebenwirkungen bei vergleichsweise nur unerheblicher Ventilationssteigerung; hin und wieder fiel ein guter atemanaleptischer Effekt ohne die gefürchteten Begleiterscheinungen auf.

E. Diskussion

Besprechung der Ergebnisse:

Die Testsubstanz Hpt 430, das Homoveratrumsäure-dimethylamid, ließ als alkylsubstituiertes Amid einer organischen Säure eine zentralanaleptische Wirkung erwarten (21). Die Verbindung erwies sich im Tierversuch (4) als starkes Atemstimulans. Neben einer günstigen therapeutischen Breite waren eine nur geringe Krampfwirkung und eine relativ deutlich hervortretende zentrale Depression auffällig. Von Bedeutung erschien zusätzlich eine bronchospasmolytische Wirkung, besonders weil diese durch gleiche Dosen hervorgerufen wurde, die auch die Atmung anregten. Der Blutdruck wurde je nach Tierspecies unterschiedlich beeinflußt, wie es auch von anderen Analeptica bekannt ist. Insgesamt waren diese Veränderungen jedoch nicht groß. Dagegen erfuhr der Herzfrequenz durch Hpt 430 teilweise dosisabhängig eine erhebliche Steigerung, wobei zu einer zentralen Wirkung zusätzlich ein -wenn auch nur geringer- positiv chronotroper Effekt auf den Herzmuskel kam. Daneben fanden sich Blutzuckersteigerung und Temperatursenkung, Eigenschaften, die auch bei anderen Analeptica beobachtet werden (13).

So war nach den Tierversuchen die klinische Erprobung der Substanz wegen der guten atemanaleptischen Wirkung einerseits und der großen therapeutischen Breite andererseits gerechtfertigt. Einige Vorsicht schien lediglich durch die bei Anwendung höherer Dosen stärker hervortretende zentralen Depression (4), sowie die unter gleichen Bedingungen beobachtete Sinustachykardie geboten.

ATEMANALEPTISCHE WIRKUNG

Klinisch-experimentell ließen sich die pharmakologischen Ergebnisse bestätigen. Hpt 430 bewirkte sowohl bei der i. v. - und i. m. Injektion als auch bei der i. v. -Infusion eine gesicherte und dosisabhängige Anregung der Atmung. Trotz der gefundenen Dosisabhängigkeit und möglichst konstant gehaltener Relation zwischen Dosis und Körpergewicht des Patienten war das Ansprechen einzelner Versuchspersonen auf die Testsubstanz individuell verschieden. Dies dürfte z. T. darauf zurückzuführen sein, daß wir unsere Patienten nicht in bestimmte physiologische und pathophysiologische Gruppen einteilen konnten. Andererseits ist ein entsprechendes Verhalten auch bei anderen Analeptica oftmals in der Literatur erwähnt (5, 7, 17, 28, 29, 36, 37, 38). Die

durchschnittliche maximale Steigerung des AMV betrug bei der i. v. -Injektion 66 %, bei der i. m. -Injektion 40 - 60 % und bei der i. v. -Infusion 32 %. Sie kam vorwiegend durch einen Anstieg des AV zustande, während die AF vergleichsweise nur wenig beeinflusst wurde. So sahen wir nach der i. v. - sowie auch nach der i. m. -Injektion von größeren Dosen nur eine Atmungsbeschleunigung von weniger als 20 %, während nach der i. m. -Injektion von nur 65 - 90 mg sogar eine durchgehende diskontinuierliche Senkung der AF um allerdings ebenfalls weniger als 20 % zu erkennen war. Ein ähnliches Verhalten ergab sich auch bei der i. v. -Infusion; jedoch fiel hier diese Größe um maximal 30 % gegenüber dem Ausgangswert ab. Demgegenüber wird in der Literatur eine deutliche Steigerung der AF durch Coramin (31), Mikoren (17) und Eukraton (35) beschrieben. Bei unseren Versuchen zeigte die i. v. -Injektion die stärkste atemanaleptische Wirkung, die zudem nach 10 bis höchstens 20 Minuten wieder abgeklungen war. Hpt 430 dürfte somit hier in seiner Wirkungsdauer der von Euphyllin, Cardiazol und Mikoren entsprechen (5, 16, 28, 36). Die Flüchtigkeit der Ventilationssteigerung legt die Folgerung nahe, daß die Wirkung der Testsubstanz bei diesem Applikationsmodus gut steuerbar ist und daß nach einer weiteren Injektion nach etwa 30 - 40 Minuten -in unseren Versuchen allerdings nicht überprüft- wohl nicht mit einer Kumulation zu rechnen sein dürfte. Dagegen hielt nach der i. m. -Injektion der atemanaleptische Effekt länger als 40 Minuten an und übertraf damit die nach gleicher Applikationsart beschriebene Wirkungsdauer von Cardiazol, nämlich 15 - 30 Minuten (16). Bei mehrfacher Injektion muß damit hier sicher auf die Gefahr einer Kumulation geachtet werden, die außer in einer gefährlichen Steigerung der bekannten Nebenwirkungen in einer zentralen Depression zu suchen wäre (4). Eigenartig erschien das Verhalten der Atmungsgrößen bei der i. v. -Infusion: Neben dem erwähnten stärkeren Absinken der AF nahm überraschenderweise die Atemtiefe bereits nach der 25. Minute deutlich ab, d. h. zu einem Zeitpunkt, zu dem die Infusion noch nicht beendet war. Ob wir es dabei mit Folgen der bei dieser Applikationsform besonders heftigen Nebenwirkungen zu tun hatten oder ob es sich bei den angewandten hohen Dosen -maximal 200 mg in knapp 1/2 Stunde- schon um den Beginn einer leichten zentralen Lähmung handelte, konnte nicht geklärt werden.

Da die Steigerung des AMV, das ein hinreichendes Maß für die Gesamtventilation darstellt (24), vorwiegend durch eine Vertiefung der Atmung zustande kam, dürfen wir bei der günstigen Relation zwischen Atemtiefe und -Frequenz, um weitere Schlüsse zu ziehen, die Beziehung zwischen Atemfrequenz und Totraum weitgehend außer Acht lassen. Damit läßt sich aber nach Rau (28) der Totraum vereinfacht als eine Konstante betrachten, nämlich als $150 \text{ cm}^3/\text{Atemzug}$. Aus der Gleichung $\text{AMV} - \text{Totraum}/\text{min} = \text{alveoläre Ventilation}$ müßte sich in unserem Fall bei einer Steigerung des AMV eine Verbesserung auch der alveolären Ventilation ergeben. Dies hätte zur Folge eine Senkung der alveolären

ren und -ein physiologisches Diffusionsvermögen zwischen Alveolen und Kapillaren vorausgesetzt- auch der arteriellen CO_2 -Spannung, begleitet von einem Anstieg der O_2 -Spannung und einer Verschiebung des pH im strömenden Blut. Weiter ließe sich daraus eine Verminderung des Drucks in der A. pulmonalis ableiten, was gleichzeitig eine Rechts-herzentlastung bewirkte. Eine Verlangsamung der Atmung, wie sie nach der i. m. -Injektion kleinerer Dosen der Testsubstanz und bei der i. v. -Infusion gefunden wurde, kann außerdem bei Patienten mit erhöhtem bronchialen Reibungswiderstand zu einer Reduzierung der Arbeit der Atmungsmuskulatur und dadurch zu einer weiteren Senkung der CO_2 -Spannung im Blut führen (3, 36). Auf Grund dieser Gedankengänge mag man die Anwendung der Testsubstanz auch bei einer peripheren Ateminsuffizienz in Erwägung ziehen. Solch ein, allein vom atemanaletischen Standpunkt aus gesehener, Therapieversuch hat jedoch ausschließlich dann eine gewisse Berechtigung, wenn eine ausreichende pulmonale Kompensationsmöglichkeit gegeben ist.

KREISLAUFANALEPTISCHE WIRKUNG

Die Wirkung der Testsubstanz Hpt 430 auf Blutdruck und Herzfrequenz war im allgemeinen nur gering. Auch diese Eigenschaft kennen wir bei manchen anderen zentralen Analeptica. So wird beispielsweise nach Angaben verschiedener Autoren (2, 5, 16, 17, 28, 31) der Blutdruck nach der Injektion von Mikoren oder Coramin in ähnlicher Weise beeinflußt oder nur in geringem Maße erhöht. Starke Blutdrucksteigerungen nach Cardiazol oder Coramin sind erst nach Applikation krampfauslösender Dosen beschrieben, wobei allerdings die stimulierende Wirkung auf das Vasomotorenzentrum gegenüber einem durch die Krämpfe bedingten peripheren Effekt in den Hintergrund tritt (31).

Neben einer Proportionalität zur verabreichten Dosis ließ sich eine Abhängigkeit der Wirkung von der Applikationsform ermitteln. Dabei kam es zu einem eindeutigen Blutdruckanstieg nur in den ersten Minuten nach der i. v. -Injektion, wobei jedoch +9% die obere Grenze der systolischen Blutdrucksteigerung bildeten. Ugf. gleich häufig konnten wir im Anschluß daran einen geringen Blutdruckabfall unter das Ausgangsniveau feststellen. Die i. v. -Injektion schien demnach sowohl eine stärkere symphythicomimetische Reaktion als auch eine stärkere vagotone Gegenreaktion zu bewirken. Dagegen zeigten sich bei 94% der Patienten, denen die Testsubstanz i. m. injiziert wurde, keine Blutdruckveränderungen, während bei der i. v. -Infusion mit einem in 76% erfolgten Blutdruckabfall die vagotone Phase deutlich in den Vordergrund trat.

Darüberhinaus bestand letztlich eine deutliche Abhängigkeit der Wirkung von der Ausgangslage der einzelnen Versuchsperson. Nur 18% aus der Gruppe der Hypotoniker reagierte mit einem Blutdruckabfall,

während dies für 66 % der Hypertoniker zutrif, von denen zudem nur bei 9 % ein Blutdruckanstieg nachgewiesen werden konnte. Eine Erhöhung der Blutdruckwerte im hypotonen Kollektiv dürfte vor allem deswegen nicht in Erscheinung getreten sein, weil zufällig innerhalb dieser Gruppe i. v. -Injektionen in höherer Dosierung nur in der Minderzahl angewandt wurden. Die Verhältnisse dürften also bei Hpt 430 ähnlich liegen wie bei Mikoren, das einen niedrigen Blutdruck eher günstig beeinflussen und beim Vorliegen eines Hypertonus nicht kontraindiziert sein soll (17). Es ist allerdings gerade bei der i. v. -Injektion der Testsubstanz zu beobachten, daß in Einzelfällen sowohl der Blutdruckanstieg als auch der Blutdruckabfall extrem stark ausgeprägt sein können. Bei diesem individuell sehr verschiedenartigen Ansprechen, bekannt schon bei der atemanaleptischen Wirkung, kann es auch zu Gegensätzen zur abgeleiteten Beziehung zwischen Ausgangslage und Blutdruckwirkung kommen.

Dosisabhängig trat bei allen Applikationsformen auch eine Pulsbeschleunigung auf, naturgemäß je nach der gewählten Applikation früher oder später nach der Injektion und flüchtiger oder länger anhaltend. Die Wirkung war in den ersten Minuten nach der i. v. -Injektion mit einer Pulsfrequenzsteigerung von knapp 20 % am ausgeprägtesten. Wesentlich geringer erschien sie nach der i. m. -Injektion und der i. v. -Infusion. Während sie bei der Infusion immerhin noch einen maximalen Anstieg von 14 % erreichte, betrug diese bei der i. m. -Injektion höchstens 9 %. Charakteristisch für alle 3 Applikationsarten war das anschließende Absinken der Pulsfrequenz, wobei z. T. Werte erreicht wurden, die unter dem Ausgangsniveau lagen, dieses jedoch insgesamt um weniger als 15 % unterschritten. Das Pulsverhalten zeigte sich somit in allen Fällen biphasisch. Gemessen an einem Teil der Tierversuche (4) war die Wirkung auf die Herzfrequenz damit also wesentlich geringer, als zunächst erwartet werden mußte.

STRESSWIRKUNG und WEITERE NEBENWIRKUNGEN

Während eine eigentliche Stresswirkung, ausgedrückt in Blutzucker- und Leukocytenanstieg sowie einer Abnahme der eosinophilen Zellen im strömenden Blut, nach der Injektion der Testsubstanz nicht nachzuweisen war, wurden eine Reihe anderer mehr oder weniger unangenehmer Nebenwirkungen beobachtet. Diese bestanden in Hitzewallungen, Schweißausbrüchen, Schwindel, Kopfschmerzen, Angst- und Beklemmungszuständen, seltener Stenokardien, Übelkeit, Brechreiz, Erbrechen, weniger häufig Harn- und Stuhldrang sowie Müdigkeit und Abgeschlagenheit. Dabei lag der Akzent auf Hitzewallungen, diffusen Schweißausbrüchen, Schwindel, Angst- und Beklemmungsgefühlen, Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen. Müdigkeit und Abgeschlagenheit traten

in einer Vielzahl der Fälle in der Abklingphase der übrigen Nebenwirkungen auf. Alle diese unerwünschten Effekte dürfen nicht als spezifisch für Hpt 430 angesehen werden; vielmehr sind sie auch als Folgeerscheinungen vieler anderer zentraler resp. "medullärer" Analeptica bekannt. So sind sie schon bei den Purinderivaten, z.B. Euphyllin (19, 31), den Salicylaten (19), die wegen ihrer geringen therapeutischen Breite bereits nicht mehr als Analeptica angewandt werden, bei Lobelin (16, 31) und Pikrotoxin (31) beschrieben. Bei den letzten beiden Mitteln kann es besonders auch zu Harn- und Stuhldrang, verbunden mit Koliken und Durchfällen, kommen. Aber auch bei Coramin (16, 17, 27, 36), Mikoren und Eukraton (6, 16) werden die wesentlichsten der oben angeführten Nebenwirkungen immer wieder erwähnt. Dazu kommt allerdings, daß die meisten dieser Mittel bei entsprechender Dosierung mit Juckreiz, Parästhesien und möglicherweise schließlich mit Krämpfen einhergehen, also Begleiterscheinungen, die mit einem Weckeffekt verbunden sind (6, 16, 17, 19, 27, 31, 36). Demgegenüber schien nach den Tierversuchen (4) und auch nach den Ergebnissen der klinischen Erprobung Hpt 430 eher zu einer zentralen Depression zu führen, bei der es sich jedoch nicht wie beispielsweise nach Pikrotoxin (31) um eine postkonvulsive Depression handelt. Vielmehr traten klinisch-experimentell Müdigkeit und Abgeschlagenheit auf, ohne daß sensible oder motorische Reizerscheinungen vorausgegangen wären; auch im Tierversuch lag die mittlere depressive Dosis, die mit der mittleren Letaldosis übereinstimmte, niedriger als die mittlere Krampfdosis. Zur genauen Beurteilung des Verhaltens der Großhirnrinde unter dem Einfluß der Testsubstanz bedarf es jedoch noch einer Klärung durch elektroencephalographische Untersuchungen.

Die Nebenwirkungen waren zeitlich weitgehend mit der Ventilationssteigerung verbunden. Bezüglich der Häufigkeit ihres Auftretens, ihrer Intensität und Dauer verhielten sie sich proportional zur verabreichten Dosis und zum Anstieg des AMV. Dabei fanden wir bei einer vergleichsweise geringen Ventilationssteigerung von 0 - 40 % schon in mehr als 45 % der Fälle mittelschwere und starke Nebenwirkungen, während eine Zunahme des Atemminutenvolumens um 140 - 240 % in fast 90 % mit starken Nebenwirkungen einherging. Das Verhältnis zwischen diesen und der Steigerung des AMV war besonders bei der i. v. -Infusion ungünstig. Nach der i. v. -Injektion stellten wir vorwiegend Hitzewallungen, Schweißausbrüche und Schwindel, bei der i. m. -Injektion und der Infusion zusätzlich Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen fest. Wie schon bei den Kreislaufsergebnissen sahen wir hier also wieder eine mehr "parasymphaticomimetische Reaktion", im Gegensatz zur i. v. -Injektion, die eher eine "sympathicomimetische Wirkung" zu haben schien.

Wie Atmung, Blutdruck und Herzfrequenz konnten auch die Nebenwirkungen im Einzelfall von den aufgezeigten Gesetzmäßigkeiten abweichen, d.h. sie konnten -unabhängig von der verabreichten Dosis-individuell sehr verschieden ausgeprägt sein. So fanden wir bisweilen,

auch nach Anwendung höherer Dosen, keine oder nur sehr flüchtige Nebenwirkungen, die andererseits nach vergleichsweise niedriger Dosierung beängstigend stark und lange anhaltend sein mochten. Es gilt also für Hpt 430 die allgemeine Regel, die Adriani et al. (1) für die medullären Analeptica angeben: "Such side actions are unpredictable and at times of such severity, that they preclude the use of the selective stimulant in a given patient."

Therapeutische Breite und Anwendung:

Bei unserer Applikationsart und Dosierung ergab sich durch die Koinzidenz von Ventilationssteigerung und zum größten Teil erheblichen Nebenwirkungen praktisch keine therapeutische Breite der Testsubstanz. So muß nach unseren Ergebnissen zunächst auch von einer klinischen Anwendung des Homoveratrumsäure-dimethylamids abgesehen werden. Die klinische Erprobung dagegen sollte nach Korrekturen der Applikationsform, der Höhe der verabreichten Dosis und -bei der i. v. -Injektion- der Injektionsgeschwindigkeit weitergeführt werden. So sollte man von der Infusion, bei der wir schon bei einer vergleichsweise geringen Stimulierung der Atmung häufig gravierende Nebenwirkungen sahen, weitgehend Abstand nehmen, es sei denn, es würden bei niedrigerer Dosierung und gleicher Laufgeschwindigkeit der Infusion bzw. gleicher Dosierung und langsamerer Applikation günstigere Ergebnisse erzielt. Bei der i. v. - und i. m. -Injektion wäre eine größere Anzahl von Versuchen mit 30 bis maximal 50 mg bzw. 80 bis höchstens 100 mg der Testsubstanz angezeigt. Schließlich sollte die von uns gewählte Applikationsdauer von etwa 1 Minute bei der i. v. -Injektion zumindest verdoppelt, wenn nicht verdreifacht werden. Dabei ist der Patient, besonders bei Erhöhung der Dosis, genau zu beobachten und mit dem Auftreten der ersten augenfälligen Nebenwirkungen, nämlich Hitzewallungen, Gesichtsröte und Schweißausbrüchen, die Injektion abubrechen oder zumindest noch mehr zu verlangsamen. Gelänge es auf diese Weise, ohne allzu große Beeinträchtigung der Ventilationssteigerung die Toxizität der Testsubstanz auf ein tolerables Maß herabzusetzen, so bestünde neben einer arteriellen Blutgasanalyse der nächste Schritt der Untersuchungen darin, Wirkung und Verträglichkeit von Hpt 430 bei einer etwa im Abstand von 30 - 45 Minuten mehrfach hintereinander erfolgenden i. v. -Injektion zu prüfen. Die i. m. -Applikation scheint für kurzfristig zu wiederholende Injektionen von vorne herein ungünstiger, da bei der hier bestehenden lang anhaltenden und deshalb naturgemäß schlecht steuerbaren Wirkung mit einer Kumulation zu rechnen ist, die sich u. U. ebenso in einer zentralen Depression wie auch gefährlichen und schwer zu beherrschenden Nebenwirkungen zeigen könnte. Versuchen mit relativ kurz hintereinander erfolgender i. v. -Injektion käme beson-

ders dann große Bedeutung zu, wenn das Atemzentrum durch Narcotica oder Hypnotica geschädigt ist. In diesem Falle ist nämlich eine mögliche Potenzierung des bereits bestehenden narkotischen oder hypnotischen Effekts durch die Testsubstanz unbedingt zu vermeiden. Diese Gefahr scheint zumindest theoretisch gegeben, weil im Tierversuch die mittlere depressive Dosis niedriger liegt als die mittlere Krampfdosis und Hpt 430, vor Barbituraten verabreicht, die Schlafzeit dosisabhängig deutlich verlängert (4).

Erst nach einer evtl. möglichen, genügenden Reduktion der Toxizität und auch nur dann, wenn die zusätzlich vorgeschlagenen Versuche günstige Ergebnisse erbracht haben, darf die routinemäßige klinische Anwendung der Testsubstanz diskutiert werden. An Indikationen kämen dabei in erster Linie die zentralen Formen der Ateminsuffizienz in Betracht, die durch exogene oder endogene Noxen hervorgerufen werden. Bei einer exogenen, vorwiegend durch Narcotica oder Hynotica bewirkten Schädigung des Atemzentrums dürfte dem allerdings beim Menschen noch zu beweisenden, funktionellen Antagonismus des Homoveratrumsäure-dimethylamids zu diesen Substanzen Bedeutung zukommen. Daneben wäre seine Anwendung auch in Kombination mit längerer Sauerstoffbeatmung angezeigt. Dagegen kann bei einer endogenen, d.h. durch bestimmte Stoffwechselerkrankungen bedingten Atemdepression das medulläre Analepticum lediglich als Adjuvans neben einer causalen Therapie betrachtet werden. Bei der peripheren, d.h. bronchial oder pulmonal bedingten Ateminsuffizienz ist die Therapie mit einem Atemstimulans ausschließlich dann erlaubt, wenn eine genügende pulmonale Kompensationsmöglichkeit besteht. Diese Therapie soll zusätzlich mit einem Bronchospasmolyticum kombiniert werden, es sei denn, das Analepticum hätte selbst eine broncholytische Wirkung, die allerdings für unsere Testsubstanz mit Ausnahme der Tierversuche bis jetzt nicht bewiesen ist.

F. Zusammenfassung:

Die Testsubstanz Hpt 430, das Homoveratrumsäure-dimethylamid, wurde von der Firma C.H. Boehringer Sohn, Ingelheim/Rhein entwickelt. Es ließ als alkyl-substituiertes Amid einer organischen Säure eine zentralanaleptische Wirkung erwarten, die sich im Tierversuch als ziemlich spezifisch auf das Atemzentrum gerichtet erwies. Außerdem zeichnete sich die Verbindung durch eine große therapeutische Breite aus. Ihre klinische Erprobung erschien deshalb gerechtfertigt, zumal wir von den meisten der z. Z. in Gebrauch befindlichen anderen Analeptica wissen, daß sie schon in therapeutischer Dosierung oft zu unerwünschten Nebenwirkungen führen, die vorwiegend durch eine Erregung auch der benachbarten medullären Zentren zustandekommen.

Die Testsubstanz Hpt 430 zeigte eine sehr gute atemanaleptische Wirkung, am ausgeprägtesten nach der i. v. -Injektion und deutlich auch nach der i. m. -Injektion, geringer dagegen nach der i. v. -Infusion. Die kreislaufanaleptische Wirkung war von untergeordneter Bedeutung, wenn auch in ganz seltenen Fällen eine erhebliche Blutdrucksteigerung oder ein gefährlicher Blutdruckabfall zu sehen waren. Eine eigentliche Stresswirkung war nicht nachzuweisen. Die Nebenwirkungen, die wir bei unserem Applikationsmodus und der von uns gewählten Dosis beobachten konnten, waren in nahezu allen Fällen mit der Ventilationssteigerung zeitlich kombiniert und mußten insgesamt als gravierend bezeichnet werden. Sie stimmten, soweit es sich um eine Erregung benachbarter medullärer Zentren handelte, mit denen anderer Analeptica weitgehend überein. Bei der i. v. -Injektion standen Hitzewallungen, diffuse Schweißausbrüche und Schwindel, bei der i. m. -Injektion und der i. v. -Infusion zusätzlich Übelkeit, Brechreiz und z. T. wiederholtes Erbrechen im Vordergrund. Merkmale einer Excitation der Großhirnrinde ergaben sich kaum. Dagegen ist eine leichte zentrale Depression zu diskutieren, da fast alle Patienten in der Abklingphase der übrigen Nebenwirkungen über Müdigkeit und Abgeschlagenheit klagten. Die günstigste Relation zwischen atemanaleptischem Effekt und Nebenwirkungen bestand bei der i. v. -Injektion; hier schien durch rasches Einsetzen und Abklingen von Ventilationssteigerung und anderen Effekten die beste Steuerbarkeit der Wirkung gegeben. Die Möglichkeit der Steuerung der Reaktion war bei der i. m. -Injektion und besonders der i. v. -Infusion wesentlich kleiner; bei dieser verband sich zudem eine vergleichsweise wenig ausgeprägte Atemstimulation mit den weitaus stärksten Nebenwirkungen. Die routinemäßige klinische Anwendung der Testsubstanz kann im Augenblick nicht bzw. zumindest noch nicht infragekommen. Zu diskutieren sind eine Fortsetzung der Versuche -vorwiegend unter Beachtung einiger besonderer klinischer Aspekte- und vor allem die klinische Anwendung erst, wenn

es durch bestimmte Korrekturen der Applikationsart, der Höhe der verabreichten Dosis und der Injektionsgeschwindigkeit gelingen sollte, eine günstigere Beziehung zwischen atemanaleptischer Wirkung und Verträglichkeit zu schaffen.

Herrn Professor Dr. Dr. G. Bodechtel, dem Direktor der II. Medizinischen Klinik der Universität München möchte ich für das wohlwollende Interesse an dieser Arbeit herzlich danken.

Besonderen Dank schulde ich Herrn Professor Dr. H. Ley, dem Leiter der II. Medizinischen Klinik des Städtischen Krankenhaus Rechts der Isar in München, von 1960 - 1963 Direktor des Städtischen Krankenhauses Saarlouis, für die Überlassung des Themas und eines Arbeitsplatzes sowie für die Übernahme des Referates und allzeit gewährter freundlicher Beratung.

Ebenso danke ich recht herzlich Frau Dr. A. Lichterfeld aus der wissenschaftlichen Abteilung der Firma C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim/Rh, die die Kontrollberechnungen für die atemanaleptische Wirkung der Testsubstanz durchführte.

G. Literaturverzeichnis:

- 1.) Adriani, J. et al., JAMA 1962, 179, 10, S.752
- 2.) Aronski, A. et al., Anästhesist 1960, 9, S.137
- 3.) Attinger, E.O., DMW 1961, 86, 3, S.111
4, S.157
7, S.288
- 4.) Fa. Boehringer Sohn, Ingelheim/Rhein, 1961, "Wissenschaftliches Expose für die klinische Prüfung / Pharmakologie" - "Hpt 430"
- 5.) Brasseur, L. et al., Acta clin. belg., 1959, 14, S.173
- 6.) Braun, V. und W. Kattner, Münch. Med. Wschr., 1957, 99, S.1258
- 7.) Bücherl, P.S., Anästhesist, 1959, 8, S.353
- 8.) Bühlmann, A. und H. Behn, Schw. Med. Wschr., 1957, 87, S.135
- 9.) Bühlmann, A. et al., Schw. Med. Wschr., 1954, 84, S.587
- 10.) Duesberg, R., DMW, 1961, 86, 35, S.1640
- 11.) Galdston, M. und J. Geller, Amer. J. Med. 1957, 23, S.183
- 12.) Fa. R.G. Geigy, Basel, "Mikoren Geigy Respiratonicum", 1961
- 13.) Hahn, F., Kliwo, 1942, 21, S.460
- 14.) Hahn, F. und W. Rummel, Arch. exp. Path. Pharm., 1950, 209, S.338
- 15.) Hamm, J. und H. Fabel, DMW, 1961, 86, 47, S.2285
- 16.) Helwig, B., "Moderne Arzneimittel", wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2.Auflage, 1961, S.821
- 17.) Herberg, D. et al., Med. Welt, 1961, S.1385 und 1389
- 18.) Herberg, D. und H.H. Sessner, DMW, 1961, 86, 23, S.1133
- 19.) Julich, H., Allergie und Asthma, 1957, 3, 4, S.238
- 20.) Julich, H., Zschr. ges. exp. Med., 1951, 117, S.539
- 21.) Kiese, M., inaug. Vorlesung an der Universität München "Experimentelle Pharmakologie und Toxikologie", 1961/62
- 22.) Kirsch, J., Zahnärztl. Welt, 1958, Nr.3

- 23.) Knickel, J., Münch. Med. Wschr., 1961, 103, 6, S.307
- 24.) Küchmeister, H., "Klinische Funktionsdiagnostik", Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1958
- 25.) Lichterfeld, A., Med. Welt, 1961, 52, S.2748
- 26.) Lichterfeld, A., Persönliche Mitteilungen, 1961/64
- 27.) Macarthur, J.G., British Med. J., 1953, March 7, S.547
- 28.) Rau, G., Schw. Med. Wschr., 1957, 87, S.137
- 29.) Samet, P. et al., Amer. J. Med., 1958, 24, S.215
- 30.) Scherrer, M., Schw. Med. Wschr., 1961, 91, 34, S.981
- 31.) Sollmann, T., "A Manual of Pharmacology and its Applications to Therapeutics and Toxicology", 8.Auflage, 1957
- 32.) Stroud, M.W. et al., J. Pharm. exp. Ther., 1955, 114, S.461
- 33.) Wechsler, R.L. et al., J. clin. Invest., 1950, 29, S.28
- 34.) Wegna, R. et al., Amer. J. Med., 1955, 19, S.509
- 35.) Wenzel, M., Ther. d. Gegenw., 1959, 98, S.576
- 36.) Westlake, E.K. und E.J.M. Campbell, British Med. J., 1959, Jan. 31, S.274
- 37.) Wilbrand, V. und P. Matthaes, Med. Klin., 1960, S.1555
- 38.) Zeilhofer, R. und L.G. Barker, Kliwo, 1959, 37, 4, S.172

Lebenslauf

Am 14. 12. 1934 wurde ich als Tochter des Bezirkskaminkehrermeisters Christian Schweyer und seiner Gattin Maria, geb. Haunstetter in München geboren.

Nach dem Besuch einer Volksschule von 1941 - 1943 in München und von 1943 - 1945 in Fürstenfeldbruck kam ich im Winter 1945/46 an das Maximiliansgymnasium in München, wo ich die Reifeprüfung im Juni 1953 bestand. Hierauf war ich sowohl im Wintersemester 1953/54 an der Ludwig-Maximilians-Universität in München sowie im Wintersemester 1955/56 an der Universität Innsbruck an der philosophischen Fakultät immatrikuliert, während ich die übrigen Semester in München Medizin studierte. Hier legte ich die ärztliche Vorprüfung nach dem Sommersemester 1957, das medizinische Staatsexamen nach dem Wintersemester 1960/61 ab.

Vom November 1961 bis Juni 1963 war ich als Medizinalassistentin am Städtischen Krankenhaus Saarlouis tätig, zunächst 4 Monate auf der gynäkologischen Abteilung, die folgende Zeit auf der medizinischen und Röntgenabteilung. Vom Juli bis Dezember 1963 setzte ich meine Medizinalassistentenzeit in der Maria-Theresia-Klinik (Chirurgie) in München fort. Am 23. 2. 1964 bekam ich nach weiteren 2 Monaten Medizinalpraktikantenzeit auf der Röntgenabteilung des Städtischen Krankenhauses Rechts der Isar in München meine Bestallung als Ärztin. Während der folgenden Zeit arbeitete ich am gleichen Institut bis September 1965 als Volontärärztin und habe seither hier eine Assistentenstelle.

Das Thema der vorliegenden Arbeit erhielt ich im Frühjahr 1962 von Herrn Professor Dr. H. Ley im Städtischen Krankenhaus Saarlouis, wo ich auch den experimentellen Teil abschließen konnte. Die sehr viel Zeit in Anspruch nehmende Auswertung der Meßwerte und Berechnung der Ergebnisse war mir erst in der folgenden Zeit in München möglich.

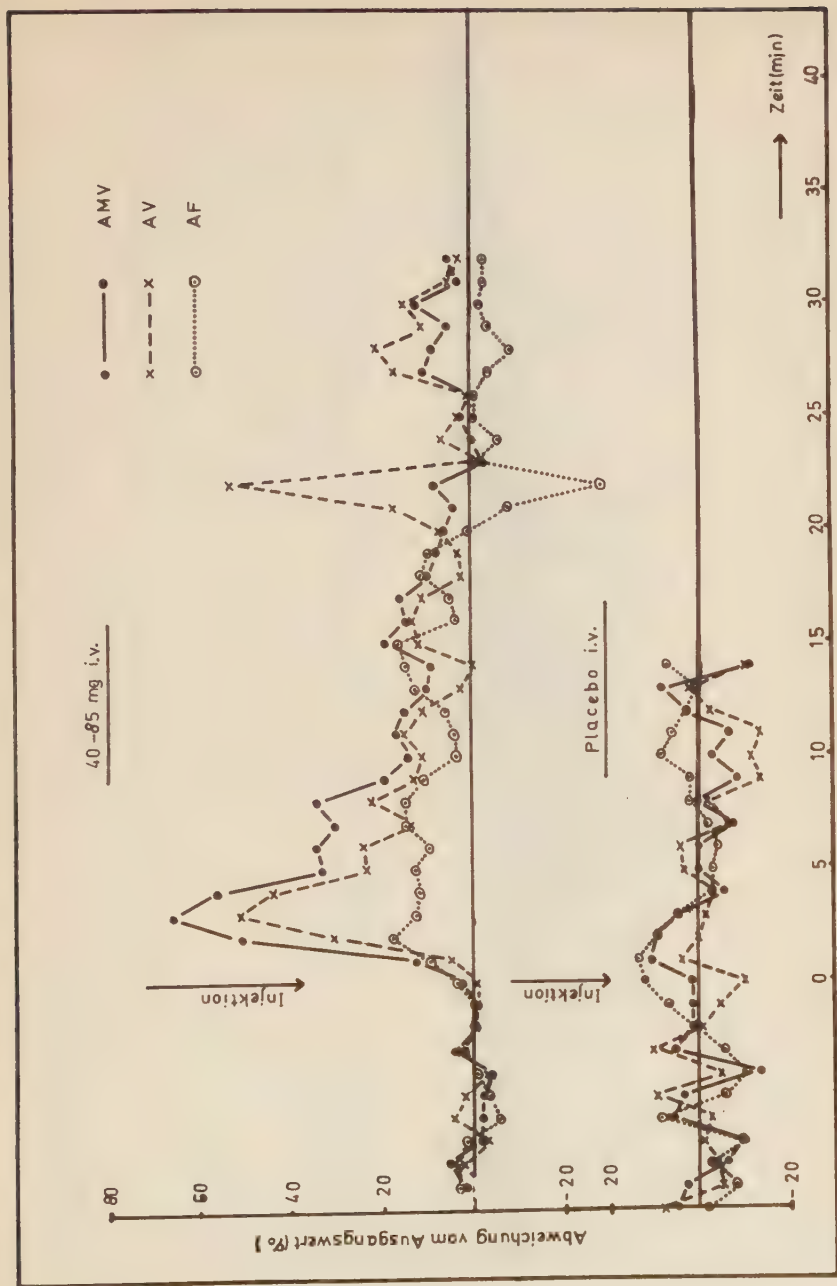


Abbildung 1 : Verhalten von AMV, AV und AF nach i.v.-Injektion von 40-85 mg der Testsubstanz sowie nach Placeboinjektionen

Dosis : 55 mg

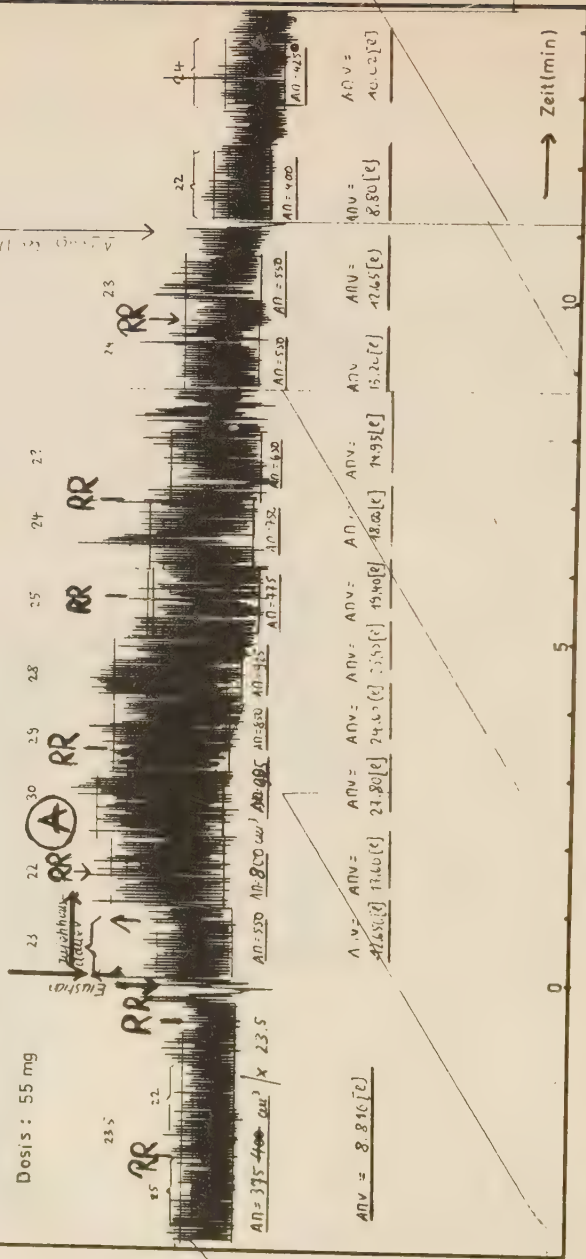


Abbildung 2: Veränderungen von AV und AF nach i.v.-Injektion von 55 mg bei Pat. H.M.

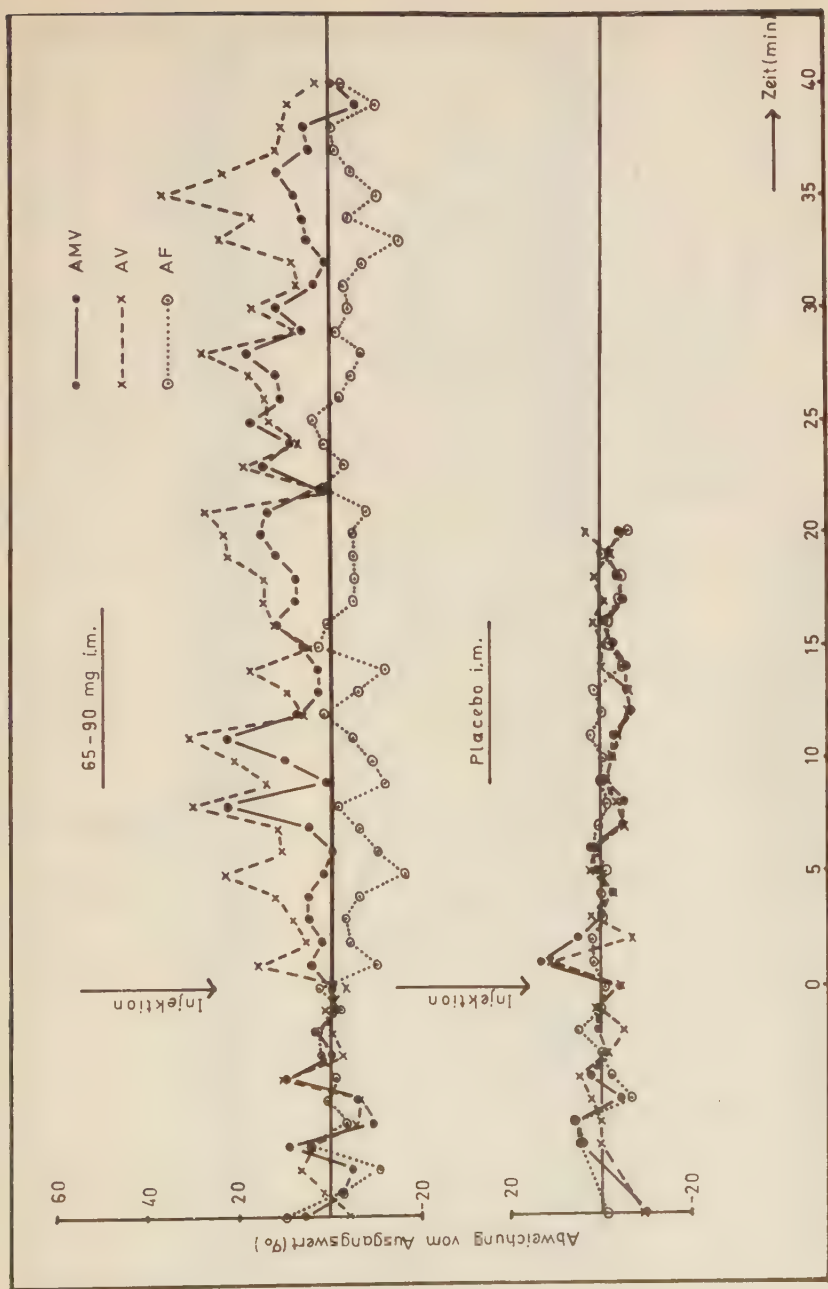


Abbildung 3a: Verhalten von AMV, AV und AF nach i.m.-Injektion von 65-90 mg der Testsubstanz sowie nach Placebo-injektionen

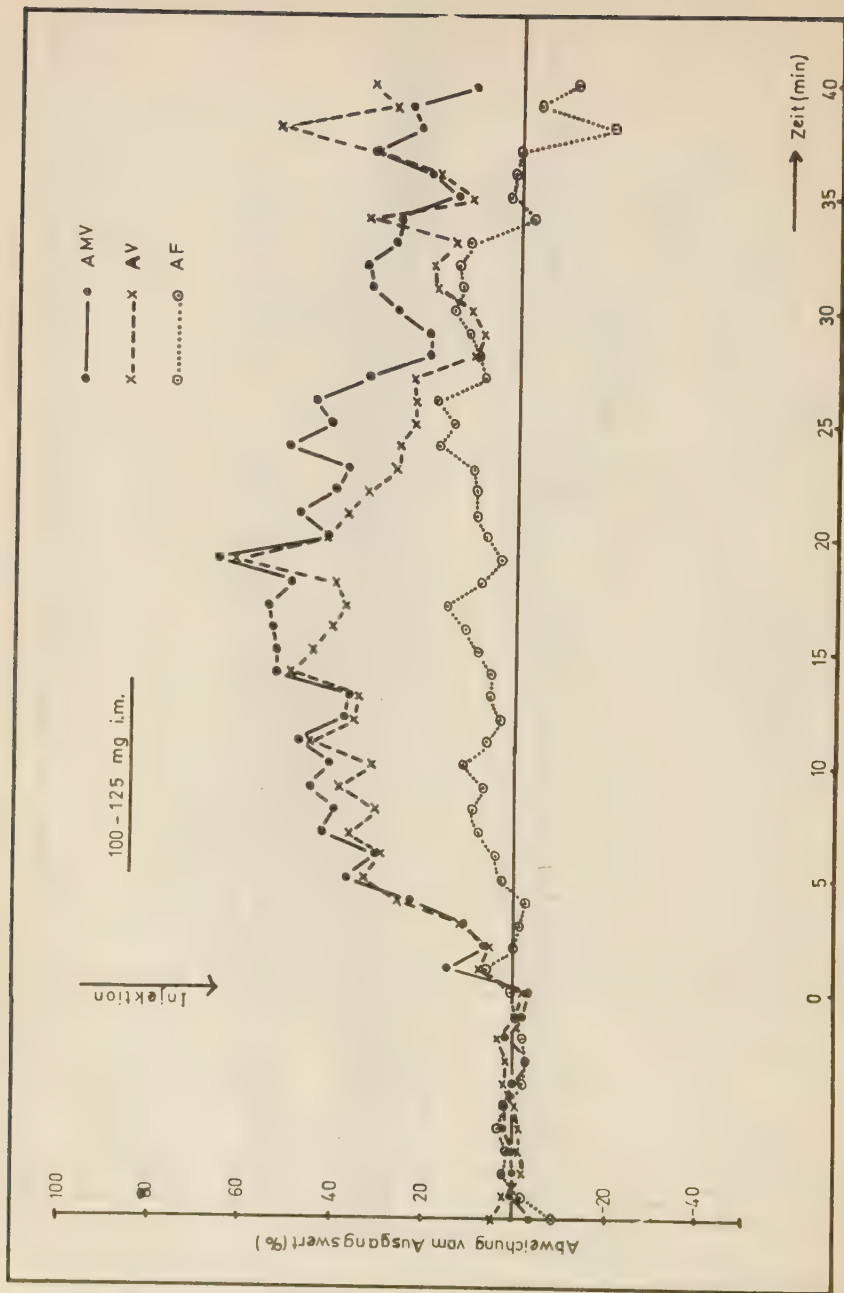
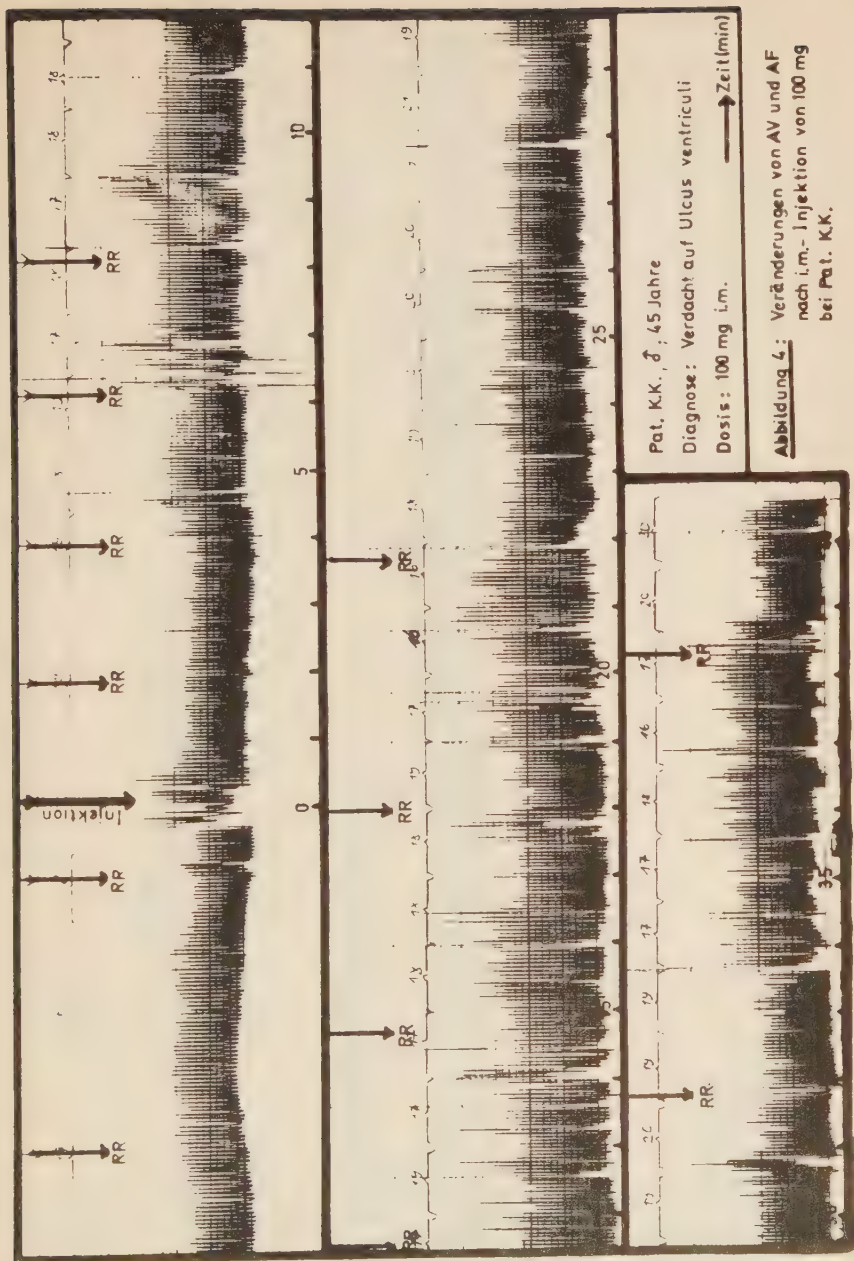


Abbildung 3b.: Verhalten von AMV, AV und AF nach i.m. - Injektion von 100 - 125 mg der Testsubstanz



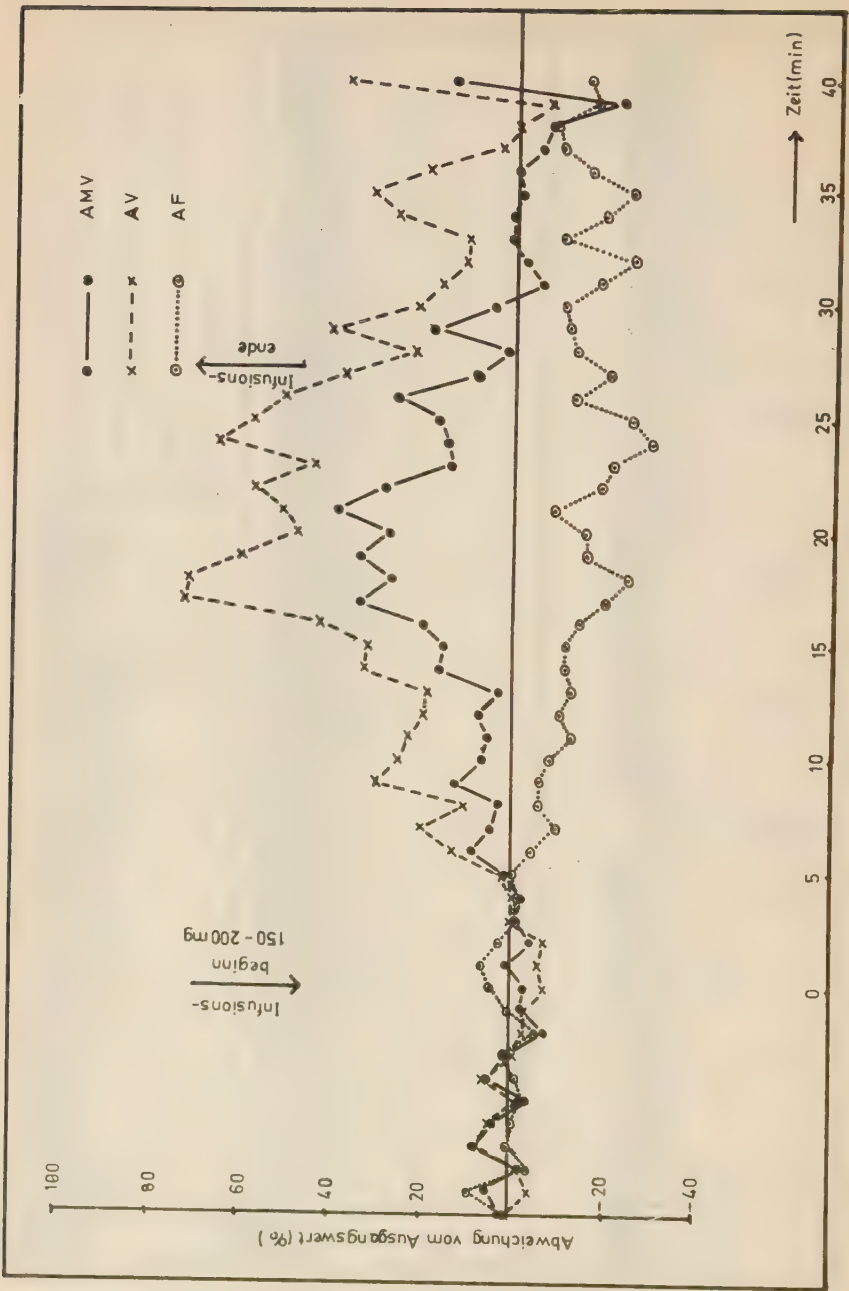
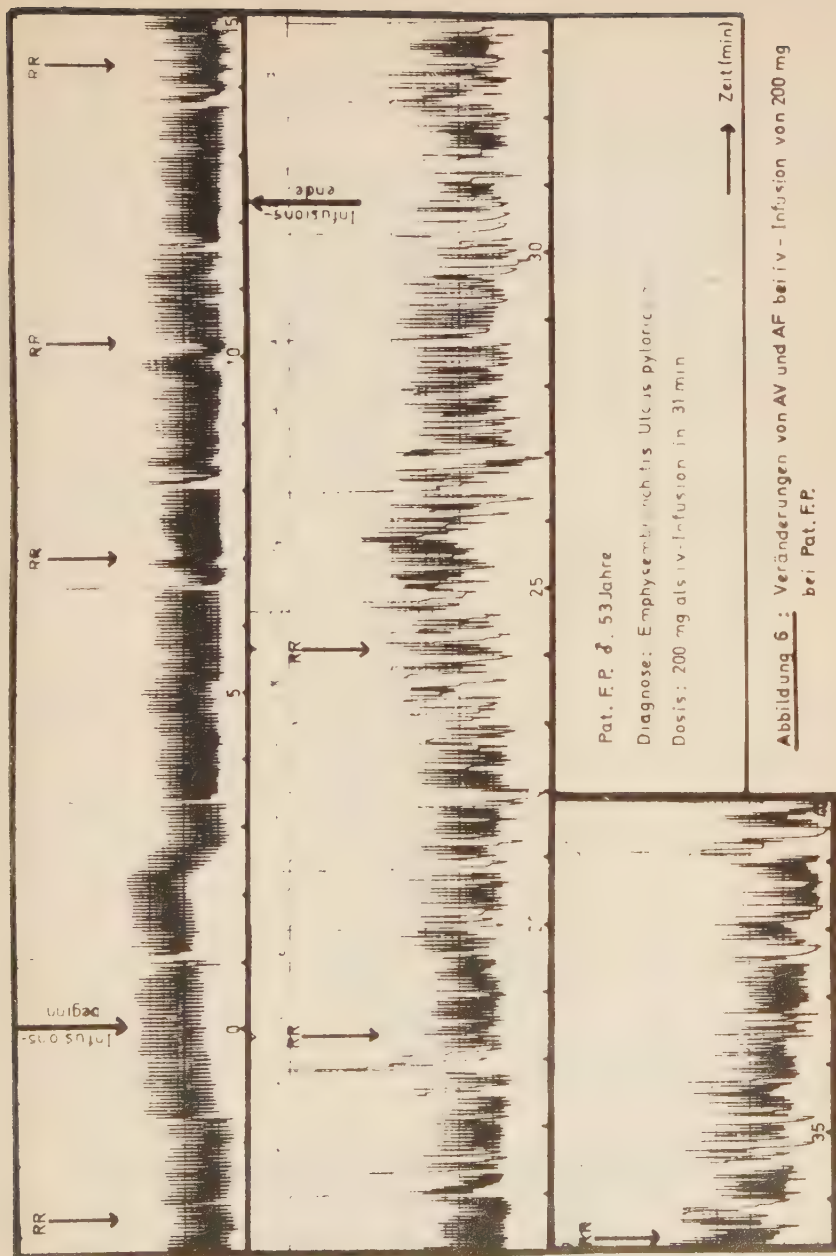


Abbildung 5 : Verhalten von AMV, AV und AF bei i.v.- Infusion von 150 - 200 mg der Testsubstanz



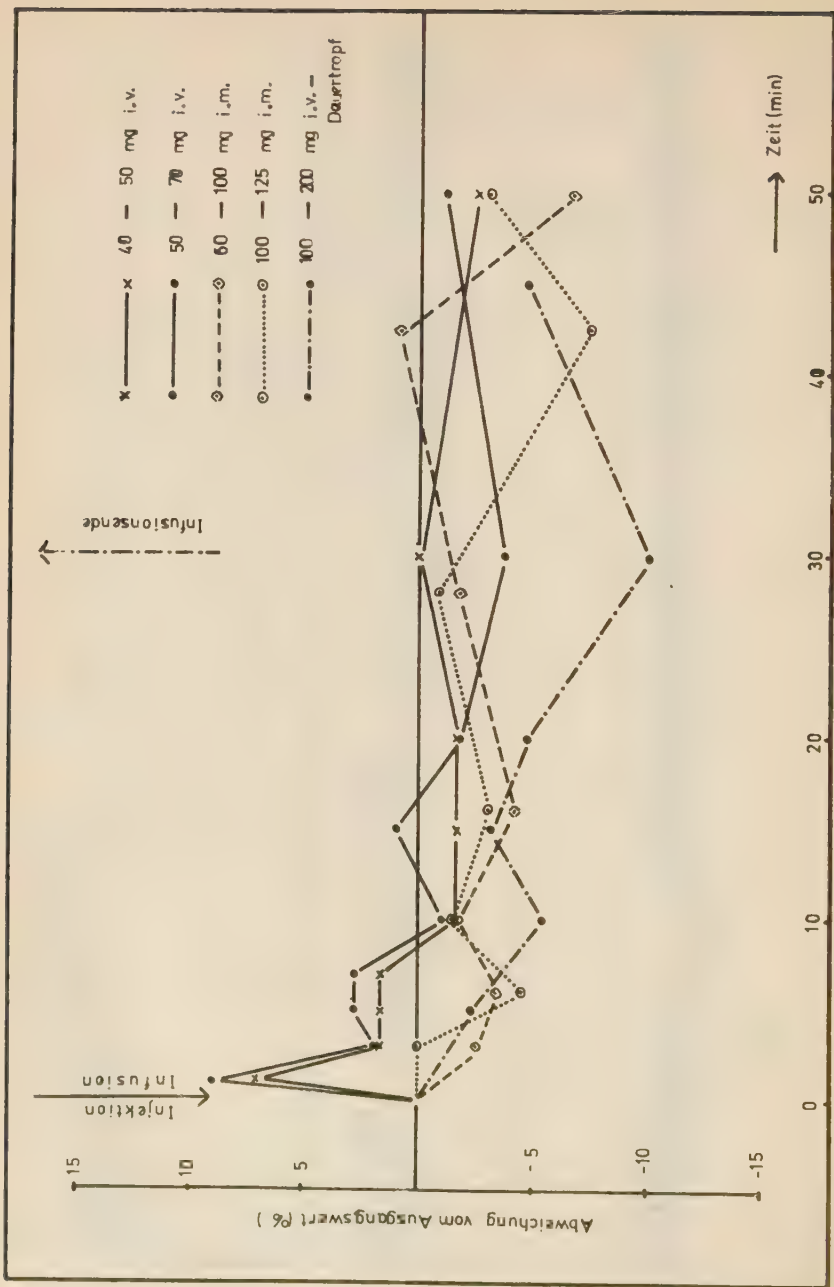


Abbildung 7a.: Verhalten des systolischen Blutdruckes nach verschiedener Applikationsart und verschiedenen Dosen der Testsubstanz

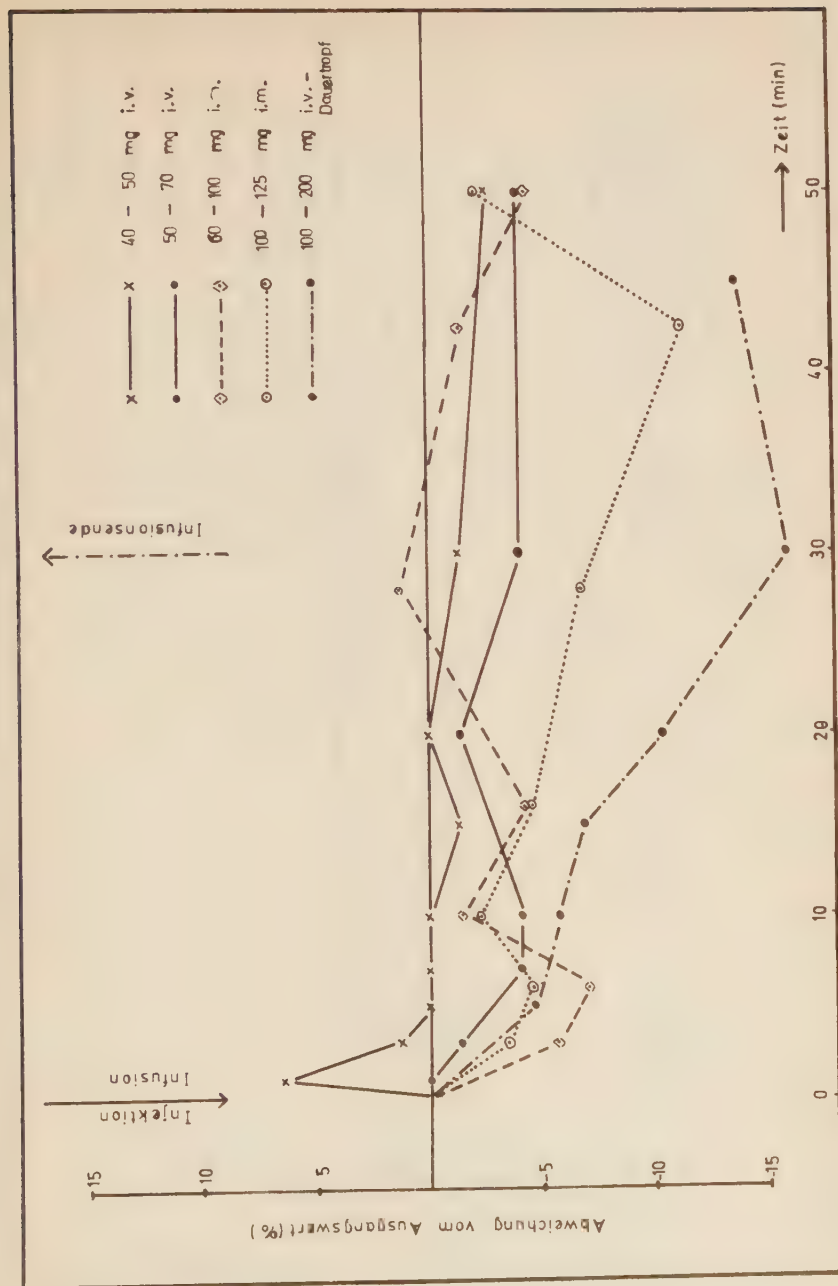


Abbildung 7b : Verhalten des diastolischen Blutdruckes nach verschiedener Applikationsart und verschiedenen Dosen der Testsubstanz :

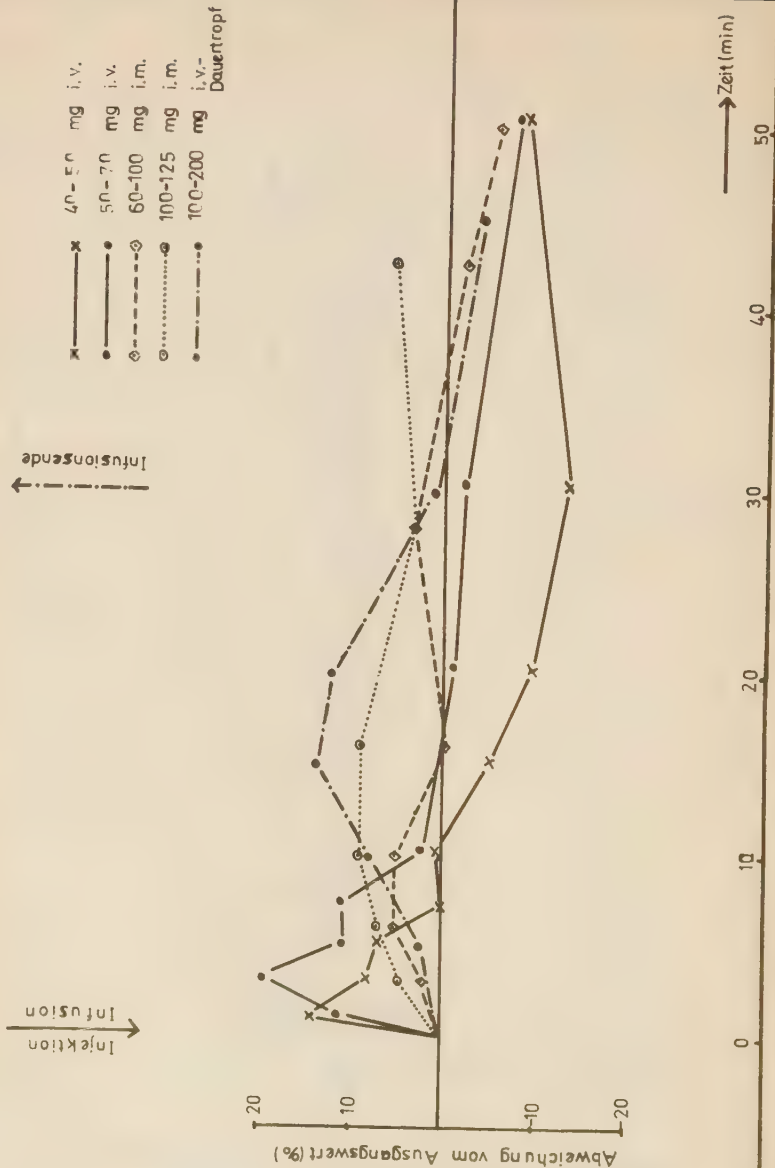


Abbildung 8 : Verhalten des Pulses nach verschiedener Applikationsart und verschiedenen Dosen der Testsubstanz

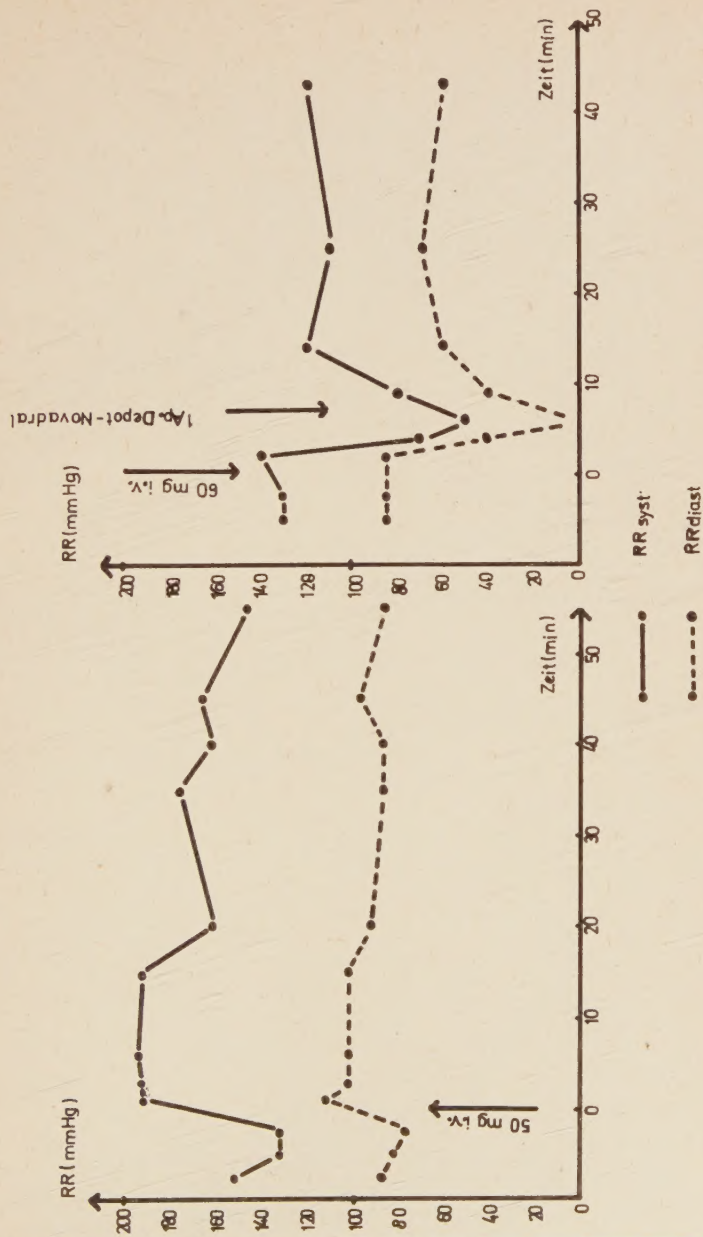


Abbildung 9 : Darstellung von zwei Extrempunkten des Blutdruckverhaltens nach i.v.-Injektion von 50 bzw. 60 mg der Testsubstanz

